

Année 1955

N°
631

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

BENYAYER Henri

Né le 14 Décembre 1926 à SAFI (Maroc)

TRAITEMENT DISCONTINU PROLONGE par l A.C.T.H. et la
CORTISONE du SYNDROME NEPHROTIQUE de L'ENFANT.

Président Monsieur le Professeur DEBRE

Nom du Candidat : BENYAYER

Prénom : Henri

Date de soutenance :

N°

1

BENYAYER Henri -
Traitement discontinu
prolongé par l'A.C.T.H.
et la cortisone du syn-
drome néphrotique de
l'enfant.
PARIS Dact. in-4° 33 p.
10 pages hors-texte
Thèse Med.(Et.) 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P.

2

BENYAYER Henri -
Traitement discontinu
prolongé par l'A.C.T.H.
et la cortisone du syn-
drome néphrotique de
l'enfant.
PARIS Dact. in-4° 33 p.
10 pages hors-texte
Thèse Med. (ET.) 1955
N°
Ed. A.B.E.M.P.

3

BENYAYER Henri -
Traitement discontinu
prolongé par l'A.C.T.H.
et la cortisone du syn-
drome néphrotique de
l'enfant.
PARIS Dact. in-4° 33 p.
10 pages hors-texte
Thèse Med.(Et.) 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P.

4

BENYAYER Henri -
Traitement discontinu
prolongé par l'A.C.T.H.
et la cortisone du syn-
drome néphrotique de
l'enfant.
PARIS Dact. in-4° 33 p.
10 pages hors-texte
Thèse Med. (Et.) 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P.

Année 1955

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

BENYAYER Henri

Né le 14 Décembre 1926 à SAFI (Maroc)

TRAITEMENT DISCONTINU PROLONGE par I A.C.T.H. et la
CORTISONE du SYNDROME NEPHROTIQUE de L'ENFANT.

Président Monsieur le Professeur DEBRE



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CEEVASSU, CHIRAZ
CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE,
LEMERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULET,
OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
(membre de l'Institut)

ASSESSEUR..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports...	CHAULET-BERT (P.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R.)
Carcinologie.....	CBERLING (C.)
Chimie médicale	N....
(Hôtel-Dieu.....	BROCQ (P.)
Cliniques (Broussais.....	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales (Salpêtrière.....	MONDOR (H.)
(Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E.)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puériculture.....	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentale et de l'encéphale.....	DELAY (J)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)
(Hôtel-Dieu	BENARD (H)
Cliniques (Bichat.....	LAROCHE (G)
Médicales (Cochin.....	MOREAU (R)
(Broussais.....	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L)
Clinique Médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (L)

Clinique	(Tannier.....	LANTUEJOUL (P)
obstétricales	(Ludolocque.....	LEVY-SOLAL (D)
	(Port-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....		VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile.....		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....		COSTE (F)
Clinique stomatologique.....		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....		LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....		FEY (B)
Embryologie.....		GIROUD (A)
Génétique		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		MOUQUIN (M)
Histologie.....		CHAMPY (G)
Hygiène et Clinique de première enfance.....		CATHALA (J)
Hygiène et Médecine préventive.....		JOANNON (G)
Médecine du travail.....		DESCILLE (H)
Médecine Légale.....		P. EDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale.....		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique		LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE
Pathologie Humorale et immunologique expérimentale (Chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale.....		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale.....		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel)		DOGNON (A)
Physiologie.....		BINET (L)
Physique médicale.....		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....		MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	(DEBEYRE J (DELMAS A Pr.s.ch.
Anatomie Pathologique.....	(N... (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P. Pr.s.ch. (BUSSEY F (GOUYGOU C
Bactériologie	(PASQUELLE R (NEVOT A
Biologie Médicale.....	BOURLIERE F
Chimie Médicale.....	(ETTORI J Pr.s.ch. (JAYLE M.F. Pr.s.Ch. (SCHAPIRA G
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT F
Histologie.....	SILLIARD H Pr.s.ch. (COUJARD R (N...

Hydrologie.....	DEBRAY C
Hygiène.....	BOYER J
Médecine Légale et du Travail.....	(DEPARIS M
	DEROBERT L
	(GAULTIER M
	(HADENGUE A
Neuro-Chirurgie.....	DAVID M
Neurologie	SEZE (S. do)
Obstétrique.....	GRASSET J
	(LEPAGE F
	(MAYER W
	(MERCIER R
	(MORIN P
	(RAVINA J
	(VARANCOT J
Ophtalmologie.....	OFFRET G
	(DESVIGNES P
Orthopédie.....	
Oto-Rhino-Laryngologie.....	HALPHEN E Pr.s.ch
	(AUBRY M
	(MADURO R
Parasitologie.....	BRUMPT L
	(CHABAUD A
Pathologie chirurgicale.....	ABOULKER F
	(BAUMANN J
	(COSSET J
	(HUGUIER J
	(LAURENCE G
	(LEGER L
	(LORTAT-JACOB J
	(OLIVIER Cl
	(PADOVANI P
	(POILLEUX M
	(ROUX M
	(RUDLER (J.C.)
	(VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale.....	N...
Pathologie Médicale.....	BERNARD J
	(BOUDIN G
	(CASTAIGNE P
	(COMTE M
	(DECOURT J
	(DOMART A
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT R
	(HAMBURGER J
	(KOURILSKY R
	(LAMOTTE M
	(LAROCHÉ C
	(MILLIEZ P
	(PEQUIGNOT H
	(PERRAULT M
	(RAMBERT P
	(THIEFFRY St
	(TURIAF J
Pédiatrie	JOSEPH R
	(LAPLANE R
	(N.....

Pharmacologie.....	LEVY Mlle J. Pr.s.ch. (CHEYMOL J.H. Pr.s.ch.)
Physiologie.....	BARGETON D. Pr.s. ch. (PARROT J.L.)
Physique Médicale.....	DJOURNO A. Pr.s. ch. (GOUGEROT L)
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS B
Psychiatrie.....	BARUK H
Psychiatrie infantile.....	MICHAUX L
Stomatologie.....	CERNEA (CHAPUT Mme A)
Thérapeutique.....	PERRAULT (chargé de l'enseignement)
Urologie.....	KUSS R

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des Examens.

MM. ERINDEAU (A) (Obstétrique), CATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LOUÏER V (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale.....	AMELINE A PATEL J SICARD A
Clinique Médicale.....	BROUET G CACHERA R HAGUENEAU M Pr.s.ch. MARCHAL G SOULIE E
Clinique Obstétricale.....	ECALLE G
Clinique Ophtalmologique.....	RENARD G
Clinique Urologique.....	COUVELAIRE R

Secrétaire Général de la Faculté.....	MOREL J
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL G

Conservateur, chargé de la direction.....	Docteur HAHN A
Conservateur.....	Mlle GOICHON
Bibliothécaires.....	Mlles DUMAÏTRE P, LE NOIR G, LETIN F, QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions
émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur DEBRE

qui a bien voulu accepter la présidence de ma thèse

Qu'il trouve ici l'expression de mes respectueux hommages
et de mon admiration.

A Monsieur le Docteur P. ROYER

Médecin assistant des Hôpitaux

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur B. LEVESQUE

Ancien Chef de Clinique à l'Hôpital des Enfants Malades

qui a bien voulu me guider dans ce travail

Hommage de respectueuse gratitude

I N T R O D U C T I O N

L'utilisation de la cortisone et de l'A.C.T.H. en cures discontinues prolongées dans le traitement du syndrome néphrotique de l'enfant a été suggérée par l'analyse des résultats obtenus par les cures classiques de 10 jours d'A.C.T.H. ou de cortisone et par la connaissance des travaux immunologiques et thérapeutiques de LANGE.

Dans la statistique publiée récemment par R. DEBRE, P. MOZZICONACCI et C. ATTAL, la cure classique détermine un double effet : une crise urinaire avec fonte des oedèmes et une amélioration ou guérison du syndrome humoral. L'effet diurétique est très fréquent, il est obtenu 41 fois sur 44 cas traités.

Au contraire la correction du trouble métabolique n'est obtenue que dans 17 cas ; elle est le plus souvent fugace et incomplète, ne persistant que dans 10 cas.

Or c'est cette action sur le déséquilibre humoral et la protéinurie qui apparaît comme la plus intéressante à obtenir du point de vue de l'évolution générale de la maladie ; elle montre qu'il est possible, par le traitement hormonal d'avoir non seulement un simple effet diurétique, symptomatique, mais une action plus profonde sur le processus morbide.

La recherche d'un maniement nouveau de l'A.C.T.H. et de la cortisone devrait permettre d'obtenir d'une façon régulière et durable une réparation totale du syndrome néphrotique et d'éviter les rechutes.

Les travaux immunologiques de LANGE ont par ailleurs conduit celui-ci à préconiser un traitement hormonal prolongé du syndrome néphrotique. Partant de l'étude des syndromes néphrotiques expérimentaux déterminés par les sérums antirein par HEYMAN FORMAN et EHRICH, SMADEL et FARR, LANGE a constaté que le taux des anticorps antirein circulants dans le syndrome néphrotique humain est nul en période évolutive et s'élève au cours des rémissions. Pensant que l'explication de ce fait était la fixation à la phase aiguë des anticorps sur leur antigène la membrane basale du flocculus, et estimant que cette fixation consommait du complément sérique, il a mis en évidence l'abaissement de celui-ci au cours des poussées néphrotiques, fait qui a été vérifié par ailleurs

Avec l'espoir que l'A.C.T.H. et la cortisone s'opposeraient à ce conflit immunologique ou à ses conséquences tissu-

lares, LANGE a proposé un traitement hormonal en cures discontinues prolongées du syndrome néphrotique.

En 1953, il apportait des résultats assez satisfaisants obtenus sur 6 malades, traités durant 6 à 8 semaines.

Ces constatations ont conduit à adopter une méthode comparable à celle de LANGE, avec l'espoir d'obtenir une réparation complète et si possible définitive du syndrome néphrotique.

Cette étude porte sur une expérience de 18 mois au cours desquels ont été traités 10 malades. L'exposé comprend trois chapitres qui traiteront :

- A) des caractères principaux et des particularités des néphroses traitées.
- B) des conditions dans lesquelles fut appliqué le traitement.
- C) des résultats obtenus et des incidents du traitement.

A) LES MALADES TRAITES

- 1) Ceux-ci sont tous des garçons dont l'âge s'échelonne de 18 mois à 15 ans.
- 2) Ils étaient atteints d'un syndrome néphrotique typique dont les éléments fondamentaux sont : les oedèmes, l'oligurie avec proteinurie massive de plusieurs grammes par jour, le trouble humoral marqué par la chute de la sérum albumine et des gamma globulines, l'augmentation des alpha 2 globulines, l'hyperlipidémie globale.
- 3) La plupart de ces enfants présentaient de plus une hématurie microscopique d'une importance variable selon les cas (de 5000 hématies à la minute à 150 000 hématies à la minute). La tension artérielle et l'azotémie étaient normales au début du traitement.
- 4) Une longue évolution antérieure marquait la plupart de ces syndromes néphrotiques. L'un de ces enfants était malade depuis plus de 2 ans, trois autres depuis plus d'un an, trois autres depuis plus de trois mois.

Ces 7 enfants avaient été antérieurement traités par les hormones (cortisone ou ACTH), la majorité à plusieurs reprises. Ces cures isolées d'une durée moyenne de 10 jours, avaient abouti à des résultats dans l'ensemble médiocres ; tantôt l'amélioration était restée incomplète, tantôt elle semblait satisfaisante mais une rechute survenait rapidement. La durée des rémissions était en moyenne de deux semaines et ne dépassait jamais 6 semaines.

Les poussées successives aboutissaient à un état nutritionnel très déficient mettant en jeu même le pronostic vital.

- 5) Trois autres malades étaient atteints de syndrome néphrotique ayant débuté depuis moins de trois mois et n'avaient reçu aucun traitement.

B) CONDITIONS D'APPLICATION du TRAITEMENT DISCONTINU

Le travail de LANGE avait montré que des cures hebdomadaires de 3 ou 4 jours permettaient d'administrer sans danger de fortes doses d'hormone pendant plusieurs mois.

Il fallait encore préciser l'hormone à utiliser, sa posologie, la durée de chaque cure et du traitement en général.

Dans une première phase d'attaque le but était d'obtenir la rémission complète du syndrome néphrotique et dans une deuxième phase dite d'entretien, de consolider les résultats acquis.

L'étude comparée de la diurèse, de l'albuminurie et des signes humoraux permettait de guider la conduite du traitement durant la période d'attaque ; mais une fois la rémission totale obtenue il devenait difficile de préciser la posologie et la durée du traitement de cette deuxième phase, tous les signes étant revenus à la normale. Il a donc fallu agir par tâtonnement au début, en recherchant la solution la plus valable pour chaque malade.

Malgré les variations de posologie au cours d'une même observation et d'un malade à l'autre, il est possible de dégager les grandes lignes du traitement appliqué.

L'hormone la plus utilisée fut l'A.C.T.H. à la dose de 100 mg. par jour de moyenne. La cortisone fut moins utilisée car la dose habituelle de 150 à 200 mg. se montra moins active que l'ACTH. Il faut porter les doses de cortisone à 300 et même 400 mg. par jour.

Après une cure initiale de 10 jours, la durée de chaque cure hebdomadaire était de 4 jours puis de 3 jours. Les cures de 2 jours se sont montrées insuffisantes.

La durée totale du traitement fut pour les premiers malades relativement courte (2 mois) c'est à dire 8 à 10 cures mais certains ayant rechuté, la durée du traitement fut portée à 6 mois au moins, le nombre des cures passant de 10 à 20 ou 40.

Pendant le traitement d'attaque les malades furent soumis au régime déchloruré strict, sans restriction lipidique, les protides étant donnés en quantité normale.

Les antibiotiques furent habituellement prescrits durant les cures et à l'occasion des infections rhinopharyngées.

C - LES RESULTATS du TRAITEMENT HORMONAI PROLONGE

Ceux-ci apparaissent dès maintenant comme très satisfaisants.

I - Les rémissions

Chez tous les malades le traitement amena une amélioration progressive du syndrome néphrotique aboutissant à un état de rémission défini par les signes suivants : disparition totale des oedèmes, augmentation de la diurèse à un taux moyen, supérieur à 500 cm³ par jour, absence de protéinurie ou à défaut abaissement en permanence de son taux à moins de 2 gr. par litre ; au point de vue humoral, un taux de protéides supérieur à 65 gr.°/°° et un taux de lipides totaux inférieur à 5 gr/°°, une électrophorèse normale ; une urée sanguine, une filtration glomérulaire et une numération des hématies/minute dans les urines normales.

Dans tous les cas la rémission s'est accompagnée d'une transformation remarquable de l'état général, qui a permis à ces enfants de reprendre une existence normale.

Le temps écoulé entre le début du traitement et la rémission fut très variable d'un malade à l'autre. Tantôt le délai fut court, 1 à 3 semaines pour les observations 1, 2, 5, 9 et 10 parfois beaucoup plus long atteignant plusieurs mois : 6 mois dans l'observation n° 4 ; dans ces derniers cas, la rémission fut obtenue par une augmentation des doses d'hormone.

Dans l'observation 4 les 5 premiers mois de traitement sont marqués par une amélioration très nette de l'état de l'enfant. Cependant, malgré les cures d'A.C.T.H. de 100 mg./24 h. et de cortisone 150 mg/24 h., l'albuminurie persiste de 2 à 5 gr.°/°°, et les protéides ne dépassent pas 60 gr.°/°°. Le sixième mois on porte les doses de cortisone à 400 mg. , trois jours par semaine : quelques jours après, la diurèse augmente, l'albuminurie s'abaisse à 1 gr.°/°° et les protéides atteignent 70 gr.°/°°.

Dans l'observation 6 les mêmes phénomènes furent notés. L'amélioration partielle obtenue par 8 cures en trois mois, devint complète lorsque les cures furent hebdomadaires, moins espacées.

Dans l'observation 8 la rémission est obtenue au 2ème mois, après que les doses d'A.C.T.H. eurent été augmentées de 75 à 125 mg./24 h.

Dans l'observation 7 la rémission ne fut totale qu'au troisième mois : un mois après avoir remplacé les cures alternées de trois jours par semaine d'ACTH 100 mg. et de cortisone 150 mg. par un traitement d' ACTH seule à raison de 100 mg. trois jours par semaine.

2 - Les rechutes

L'évolution des malades en état de rémission doit être envisagée sous l'action des hormones, puis après l'arrêt de celle-ci.

a) Sous traitement hormonal, aucune rechute ne s'est produite, l'état général est allé en s'améliorant en même temps que se consolidait la rémission.

Deux des malades ont fait une rechute qui, en réalité n'est survenue que peu de temps après une diminution très sensible de la posologie, faisant ainsi apparaître la responsabilité évidente d'une réduction trop précoce de l'hormonothérapie.

Dans l'observation n° 8 la reprise de l'albuminurie s'est produite deux mois après que les cures d'ACTH aient été ramenées de 4 jours à 2 jours.

Dans l'observation n° 3 la rechute est survenue 6 mois après la rémission ; la première partie du traitement s'était effectuée à l'hôpital, la deuxième confiée aux parents ne fut exécutée que très partiellement : ainsi pendant deux mois l'enfant n'avait reçu que des doses très minimes d'hormones.

Enfin dans l'observation n° 2, l'enfant en rémission depuis 3 mois présenta trois jours après une scarlatine, une albuminurie de 5 gr.°/°° qui fut transitoire et ne s'accompagna d'aucun autre élément du syndrome néphrotique.

b) Après l'arrêt du traitement deux évolutions différentes se sont produites.

- Dans un premier groupe de 3 observations, aucune rechute ne s'est produite depuis l'arrêt du traitement qui remonte maintenant à 4 mois pour l'un et à 2 mois pour les deux autres. La durée totale de la rémission est donc pour l'observation n° 1 de 30 semaines, pour l'observation n° 6 de 52 semaines et pour l'observation 7 de 22 semaines.

Cependant le recul est encore insuffisant pour éliminer toute éventualité de rechute et parler de guérison ; de même en ce qui concerne la possibilité d'apparition d'une insuffisance rénale tardive.

- Dans un deuxième groupe de 3 malades, observations 1, 2 et 5, le syndrome néphrotique a rechuté soit peu de temps après l'arrêt du traitement : 7 semaines après pour l'observation 1 ; soit plus tardivement : 28 semaines pour l'observation 2 et 20 semaines pour l'observation 5. L'étude de ces rechutes montre la nécessité d'une prolongation considérable du traitement hormonal. Chez ces trois malades les rechutes sont survenues après de longues périodes de rémission qui avaient permis une amélioration appréciable de l'état général.

Dans tous les cas la rechute a été marquée par une

reprise à minima du syndrome néphrotique : seuls étaient présents les signes biologiques de la maladie : oligurie, réapparition ou augmentation de l'albuminurie, déséquilibre humoral. Les oedèmes restaient nuls ou très discrets. La reprise rapide du traitement permettait de diminuer encore davantage les conséquences de la rechute.

Il existait une coïncidence frappante entre la rechute et la survenue quelques jours avant d'une infection des voies respiratoires supérieures.

Enfin les malades qui avaient rechuté, avaient pour la plupart reçu un traitement de courte durée : moins de 3 mois (observation n° 1) 8 semaines (Obs. n°2), 12 semaines (Obs. N° 3). Par contre ceux qui ne présentèrent aucune rechute avaient reçu un traitement de plus de 6 mois. Tous les enfants qui avaient rechuté ont été soumis une deuxième fois au traitement hormonal ; ils sont actuellement tous en rémission.

De ces constatation on peut conclure que le traitement hormonal prolongé permet d'aboutir à un état de rémission totale du syndrome néphrotique, que cette rémission sera d'autant plus précoce que les doses utilisées auront été plus élevées; que les rechutes seront d'autant plus rares que l'hormonothérapie aura été prolongée plus longtemps. Enfin une prophylaxie des infections rhinopharyngées si souvent à l'origine des rechutes, s'impose. Celles-ci seront traitées le plus tôt possible.

3 - Evolution des différents éléments du syndrome sous l'influence du traitement

Les premiers éléments touchés sont la diurèse et l'albuminurie. L'augmentation de la diurèse se produit tantôt de façon brutale à la fin de la cure initiale sous forme de crise urinaire, tantôt de façon progressive. L'amélioration des oedèmes suit une marche parallèle.

La baisse de l'albuminurie est le plus souvent progressive ; elle peut disparaître d'une façon totale et définitive ou persister à un taux faible de quelques grammes par litre. Mais cette persistance de l'albuminurie doit toujours faire craindre une rechute et justifie une augmentation des doses hormonales et une prolongation de la durée du traitement.

Les modifications du syndrome humoral sont en retard parfois de plusieurs semaines sur l'amélioration des signes cliniques. La sérum-albumine et les gamma-globulines s'élèvent lentement, le taux des lipides baisse également de façon progressive.

Si l'oligurie et l'albuminurie sont les premiers signes à disparaître en cas de rémission, ils sont aussi les premiers à se manifester lors des rechutes. La diurèse et

l'albuminurie représentent donc les meilleurs tests de surveillance pour la conduite du traitement et la prévention des rechutes ; il importe donc d'en suivre l'évolution chez tout néphrotique.

L'hématurie a subi une évolution régressive pour disparaître totalement en quelques mois.

La tension artérielle n'a guère été modifiée par le traitement sauf dans un cas (Obs. 5) où l'on nota une élévation d'ailleurs transitoire.

Le taux de l'urée sanguine est resté normal durant la période de traitement.

On peut donc penser que le traitement hormonal prolongé n'aggrave pas les signes de glomérulite associée et permet même de les améliorer.

4 - Les incidents du traitement

Malgré un traitement prolongé on a été frappé par l'absence ou la discrétion des signes d'hypercorticisme en particulier le faciès en pleine lune, la prise de poids excessive ne s'observent pas comme dans le cas de traitement hormonal continu.

Il n'a été signalé ni glycosurie, ni ostéoporose, ni anomalies électro-encéphalographiques.

Cependant il faut noter deux incidents : dans l'observation n°1, l'apparition, au 7° mois du traitement par l'ACTH, d'un purpura thrombopenique aigu obligeant à interrompre le traitement. Cet accident hématologique est vraisemblablement lié à l'utilisation juste auparavant de streptomycine pour le traitement local d'une sinusite. L'évolution fut rapidement favorable. Un autre malade a présenté un urticaire à la suite d'injection d'une certaine solution d'ACTH-retard.

Il est intéressant avant de conclure de comparer ces résultats avec ceux rapportés par LANGE en Février 1955.

LANGE a traité 18 enfants atteints de syndrome néphrotique, en adoptant le schéma thérapeutique suivant : une première cure de 7 jours d'ACTH à la dose quotidienne de 100 mg. puis 5 jours après cures successives d'ACTH. (100 mg. par jour) 3 jours par semaine pendant 3 à 5 semaines, suivies de cures de cortisone : 400 mg. par jour 3 jours par semaine, pendant 6 à 30 semaines.

Sous traitement il n'y eut aucune rechute. Après l'arrêt du traitement 5 enfants ont fait une rechute. Ils avaient reçu 6 à 20 cures de 3 jours. Ces rechutes sont survenues 4 à 8 mois après l'arrêt des hormones, le plus souvent à la suite d'infections rhinopharyngées. Dans 3 cas le syndrome

népirotique léger, se répare spontanément en 3 à 6 semaines. Dans les 2 autres cas on a repris la thérapeutique.

13 malades n'ont pas rechuté, ils avaient reçu de 12 à 30 cures. LANGE constate que le traitement discontinu ne donne lieu à aucun incident, et que les très fortes doses de cortisone sont très bien supportées. Le visage prend parfois l'aspect de pleine lune qui disparaît après l'arrêt du traitement. La cortisone parvient difficilement à déclencher la crise urinaire initiale, plus facilement obtenue par l'ACTH.

On peut, à la suite des résultats obtenus depuis 18 mois, chez les 10 enfants traités, et de cette étude de LANGE, proposer actuellement le schéma thérapeutique suivant :

Le traitement est à considérer à 3 périodes :
Période de diurèse, période d'attaque, période d'entretien.

La phase initiale de diurèse comprend une cure de 10 jours d'ACTH à la dose de 100 mg. / 24 h., associée à un traitement antibiotique et à un régime sans ClNa.

La phase d'attaque débute 4 à 6 jours après, elle comporte des cures hormonales de 4 jours par semaine. On utilise soit l'ACTH à la dose de 100 mg / 24h. soit la cortisone à la dose de 300 mg pour 24 h. par la bouche.

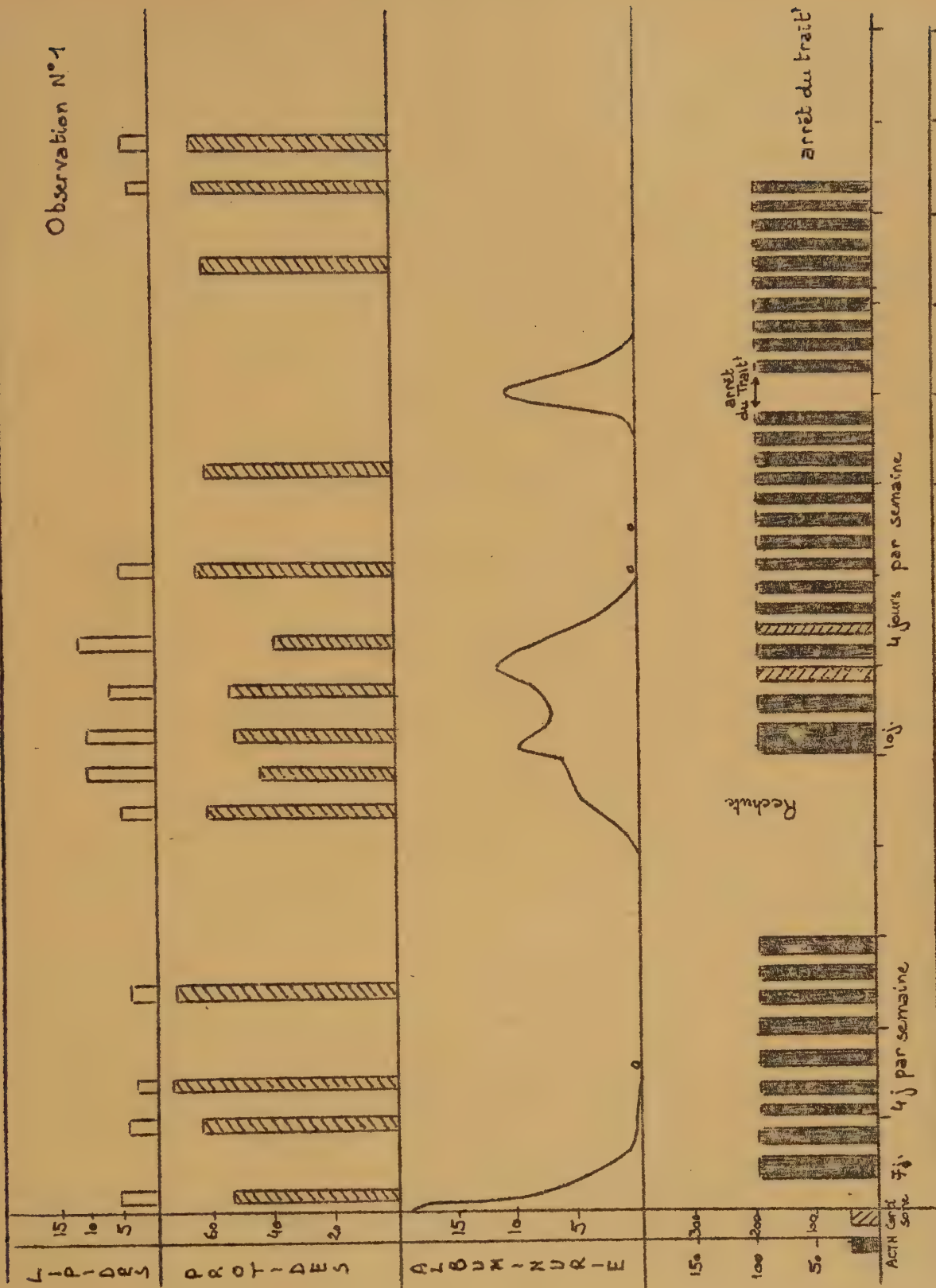
Cette période d'attaque dure jusqu'à la rémission définie précédemment. Si la rémission n'est pas obtenue après un mois, les doses quotidiennes seront portées à 125 mg. d'ACTH ou à 400 mg. de cortisone.

Durant cette période on continue le traitement antibiotique et le régime déchloruré.

La phase d'entretien comporte des cures de 3 jours par semaine en utilisant l'ACTH à 100 mg / 24h. ou la cortisone à 300 mg/24h. Les antibiotiques ne seront utilisés qu'en cas d'infection intercurrente. Le régime sans chlorure de sodium n'est appliqué que les jours de traitement hormonal. A cette période l'enfant peut mener une vie normale. La durée de cette période est difficile à définir, en l'absence de test, tous les signes étant revenus à la normale.

Cependant on doit, lorsque l'albuminurie est nulle, faire un minimum de 25 cures de 3 jours et si elle persiste, faire au moins 40 cures.

Observation N°1



Février 54 | Mars | Avril | Mai | Juin | Juillet | Août | Septembre | Octobre | Novembre | Décembre | Janvier 55 | Février

C O N C L U S I O N S

Les travaux de LANGE et l'insuffisance des résultats obtenus par les cures classiques de 10 jours d'A.C.T.H. ou de cortisone ont suggéré l'utilisation prolongée et discontinuée du traitement hormonal.

Celui-ci comprend trois étapes :

- 1°) Une phase diurétique de 10 jours d'A.C.T.H. à 100 mg par jour
- 2°) Une phase d'attaque prolongée jusqu'à la rémission, par cures de 4 jours par semaine d'A.C.T.H. 100 mg. par jour ou de cortisone 300 mg. par jour.
Les doses sont augmentées si la rémission n'apparaît pas.
- 3°) Une phase d'entretien de 6 mois au minimum en cures de 3 jours par semaine aux mêmes doses.
Le traitement est prolongé tant que persiste la protéinurie.
Les malades sont soumis au régime déchloruré durant les cures.

A la suite de ce traitement on a pu constater :

- 1- Les 10 enfants traités atteints de syndrome néphrotique pour la plupart très sévère, ont fait une rémission complète de tous les éléments du syndrome.
Cette rémission a permis la reprise d'une existence normale ; elle est survenue soit rapidement : 2 semaines après le début du traitement, soit plus tardivement au bout du 3°, 4°, 5°, mois, c'est le cas le plus fréquent.
- 2 - Après l'arrêt du traitement l'amélioration s'est poursuivie dans la moitié des cas; l'autre moitié a présenté une rechute purement humorale de la maladie qui a facilement réagi à une reprise du traitement hormonal. Ces rechutes sont apparues presque exclusivement dans les 1ers cas traités durant moins de 3 mois.
- 3 - Pour obtenir une rémission rapide et durable il faut utiliser des doses importantes d'A.C.T.H ou de cortisone pendant un temps prolongé.
- 4 - La prescription en cures discontinuées permet l'usage de ces fortes doses sans risques notables.
- 5 - L'action efficace du traitement s'étend également à l'hématurie microscopique si fréquemment associée au syndrome néphrotique et la fait disparaître.
- 6 - Les infections des voies respiratoires supérieures à l'origine des reprises évolutives du syndrome néphrotique, nécessitent une prophylaxie efficace et la reprise du traitement hormonal dès la constatation des premiers signes de rechute.

OBSERVATION - 1 : M... Jean-Michel Né le 26/5/46

C'est en Novembre 1953, quelques jours après une infection du rhinopharynx que M; agé de 7 ans 1/2 présente un oedème généralisé et une albuminurie à 8 gr. par litre. L'albuminurie atteint 50 gr. par litre, la tension artérielle est à 11-6, le test d'Addis est à 680 hématies/minute, les signes humoraux sont les suivants : urée : à 0,25‰ ; cholestérol 6 g‰ ; lipides 13 g 25‰ ; protides 42 g‰. L'électrophorèse montre une augmentation très importante des alpha 2 globulines et une diminution marquée des gamma globulines. Pendant 7 jours l'enfant reçoit de la cortisone (200 gr par jour) 5 jours après la diurèse augmente (1000 cc par jour) ; l'albuminurie s'abaisse à 0 g 25 par litre , il n'y a plus traces d'oedèmes, ni d'ascite, le bilan humoral est satisfaisant : urée à 0,10‰ ; cholestérol 2 g 20‰ ; lipides 5 g‰ ; protides 69 g‰.

En Janvier 1954 l'enfant quitte l'hôpital en bon état. Mais 1 mois après sa sortie, en février 1954, après une infection du rhinopharynx survient une rechute du syndrome néphrotique, l'albuminurie est à 3 g, puis à 12 et 24 g par litre ; l'électrophorèse indique de nouveau une diminution de la sérum-albumine, des gamma globulines et une augmentation des alpha 2 globulines. Le taux des protides est à 56‰, le taux des lipides de 5,65‰.

C'est alors que l'on institue le traitement hormonal prolongé discontinu par l'A.C.T.H. : une première cure de 7 jours à 100 mg par jour, suivie de 6 cures de 4 jours par semaine à la même dose journalière, en même temps sont administrés des antibiotiques : terramycine, 1,50 g par jour, le régime est déchloruré. Huit jours après le début de ce traitement l'albuminurie a totalement disparu, la diurèse est abondante, le bilan humoral est le suivant : lipides 4,25 g ‰ ; protides 72 ‰. Le traitement est ainsi prolongé 8 semaines jusqu'au 15 avril et l'enfant a reçu 7 cures d'A.C.T.H.

Cependant 7 semaines après l'arrêt du traitement, en Juin 1954, l'albuminurie réapparaît, les protides sont abaissées 46 ‰, les lipides augmentées à 11 ‰. Le traitement hormonal discontinu est alors repris, après une cure d'A.C.T.H. de 100 mg. par jour pendant 10 jours, on alterne les cures d'A.C.T.H. et de cortisone , 4 jours par semaine pendant 4 cures consécutives : A.C.T.H 100 mg. par jour, cortisone 200 mg. par jour.

L'albuminurie diminue mais demeure cependant en permanence au dessus de 5 gr, le taux des protides est toujours bas. Devant ces résultats incomplets on abandonne la cortisone au profit de l'A.C.T.H., qui sera prescrite à la dose de 100 mg 4 jours par semaine (21 cures successives) jusqu'en Janvier 1955.

15 jours après la modification apportée au traite-

ment (1er Sept 1954) la rémission est totale (l'albuminurie est nulle, protides totaux sont à 67°/°, les lipides à 6,5°/°) . L'état du malade se maintient excellent jusqu'au début de Novembre 1954. Après une interruption de quelques jours de l'hormonothérapie survient une albuminurie de 10 g par litre que la reprise immédiate du traitement fait d'ailleurs disparaître rapidement. L'état clinique et humoral de notre malade reste excellent jusqu'en Janvier 1955 où se déclare un purpura thrombopénique aigu (les plaquettes sont à 60.000), le temps de saignement est à 19', le temps de coagulation à 13', rétraction du caillot nulle).

L'étiologie de ce purpura reste imprécise. Il est en effet difficile d'en rendre responsable le traitement hormonal. Il nous semble plus logique d'évoquer le rôle possible de la streptomycine qui avait été administrée quelques mois avant localement pour une sinusite maxillaire. Quelle que soit son origine l'évolution de ce purpura fut rapidement régressive et celui-ci resta sans influence sur le syndrome néphrotique, l'albuminurie étant inférieure à 1 g °/°, le taux des protides de 68 g °/°, celui des lipides de 6 g °/°. Le traitement de l'A.C.T.H. arrêté à ce moment là ne fut pas repris et depuis l'état de rémission persiste.

En résumé

Il s'agit d'un syndrome néphrotique chez un enfant de 7 ans, évoluant depuis 3 mois, (une cure de cortisone de 7 jours avait amené une amélioration totale mais de courte durée). Le malade fut soumis une première fois au traitement hormonal prolongé par l'A.C.T.H. pendant deux mois et reçut 7 cures successives de 4 jours par semaine (100 mg par jour), la rémission fut obtenue rapidement (en 8 jours). Cependant 2 mois après l'arrêt du traitement, le syndrome néphrotique rechuta. Le traitement est repris aussitôt : la rémission ne survient à la 6 ème semaine qu'après avoir remplacé la cortisone (200 g par jour) par l'A.C.T.H. (100 g par jour). Le malade fut traité pendant 7 mois et subit 26 cures successives. Il est en rémission totale depuis 7 mois 1/2. Au 7 ème mois de traitement survint un purpura thrombopénique d'origine peu claire et qui n'entraîna aucune reprise du syndrome néphrotique.

OBSERVATION 2 - : C... Jean-Pierre

Né le 30/9/1946

C'est en Septembre 1953, à l'âge de 7 ans, que s'installe en quelques jours le syndrome néphrotique. Il existe en effet un oedème des paupières et des membres inférieurs, une albuminurie de 3 g %/oo. Sous l'influence du régime déchloruré la poids diminue sensiblement. Mais en Novembre 1953 survient une poussée du syndrome néphrotique accompagnée de manifestations douloureuses abdominales. L'albuminurie est à 9 g %/oo, la diurèse de 300 cm³ par jour. L'enfant est alors hospitalisé : les oedèmes sont généralisés, les lipides à 20 g %/oo, l'électrophorèse montre un tracé typique de néphrose lipoïdique. La tension artérielle est à 13-9, l'urée sanguine à 0,55 g %/oo, l'oligurie accentuée, l'albuminurie élevée, les protides totaux à 48 g %/oo. Après l'administration d'extrait thyroïdien pendant 15 jours, on entreprend un traitement hormonal de 7 jours par la cortisone à la dose de 200 mg par jour. Le 7ème jour survient une crise diurétique (1500 cm³ par 24 heures). L'albuminurie s'abaisse à 0,20 g %/oo, les oedèmes disparaissent totalement, l'état humoral s'améliore, les protides sont à 61 g %/oo, les lipides à 10 g %/oo mais huit jours après l'arrêt du traitement la diurèse diminue à nouveau et l'albuminurie réapparaît oscillant entre 1 et 5 g %/oo par jour. Le 24 décembre l'état de l'enfant est amélioré mais il existe encore un déséquilibre humoral notable :

l'urée sanguine est à 0,32 g %/oo ; le cholestérol à 4,83 g %/oo ; les lipides à 13,50 g %/oo, les protides à 56 g %/oo. L'électrophorèse montre une diminution des gamma globulines, une augmentation des alpha 2 globulines. De nouveaux dosages faits le 7 janvier 1954 témoignent d'une légère amélioration : urée sanguine 0,16 g %/oo ; lipides 13,25 g %/oo ; cholestérol 5,5 g %/oo ; protides 50 g %/oo. Cependant l'électrophorèse montre toujours une augmentation nette des alpha 2 globulines et la disparition des gamma globulines.

Durant le mois de Janvier 1954 l'enfant présente à nouveau une légère bouffissure de la face. Le 24 janvier 1954 la diurèse est à 250 cc par jour, l'albuminurie est à 5,5 g par litre ; les protides totaux sont à 51 g %/oo, les lipides à 17 g %/oo, les test d'Addis à 5 000 hématies/minute. C'est alors que commence le traitement prolongé par l'A.C.T.H. en cures discontinues : une première cure de 7 jours puis 8 cures de 4 jours par semaine à raison de 75 mg par jour. A ce traitement sont associés des antibiotiques et le régime déchloruré. Les oedèmes disparaissent progressivement et l'albuminurie diminue. A la troisième semaine du traitement elle est en permanence inférieure à 1 g %/oo. Le 22 février les signes humoraux sont les suivants : protides 68 g %/oo, lipides 75 g %/oo. Le 15/4/54, l'état est très favorable, l'albuminurie est inférieure à 0,20 g par litre. Les signes humoraux s'améliorent progressivement. A la fin du traitement qui a duré 3 mois et pendant lequel 9 cures ont été administrées, l'état est excellent, la diurèse est de 500 cm³ par jour, l'albuminurie est en permanence inférieure à 1 g, les protides sont à 65 g %/oo, les lipides à 4 g %/oo.

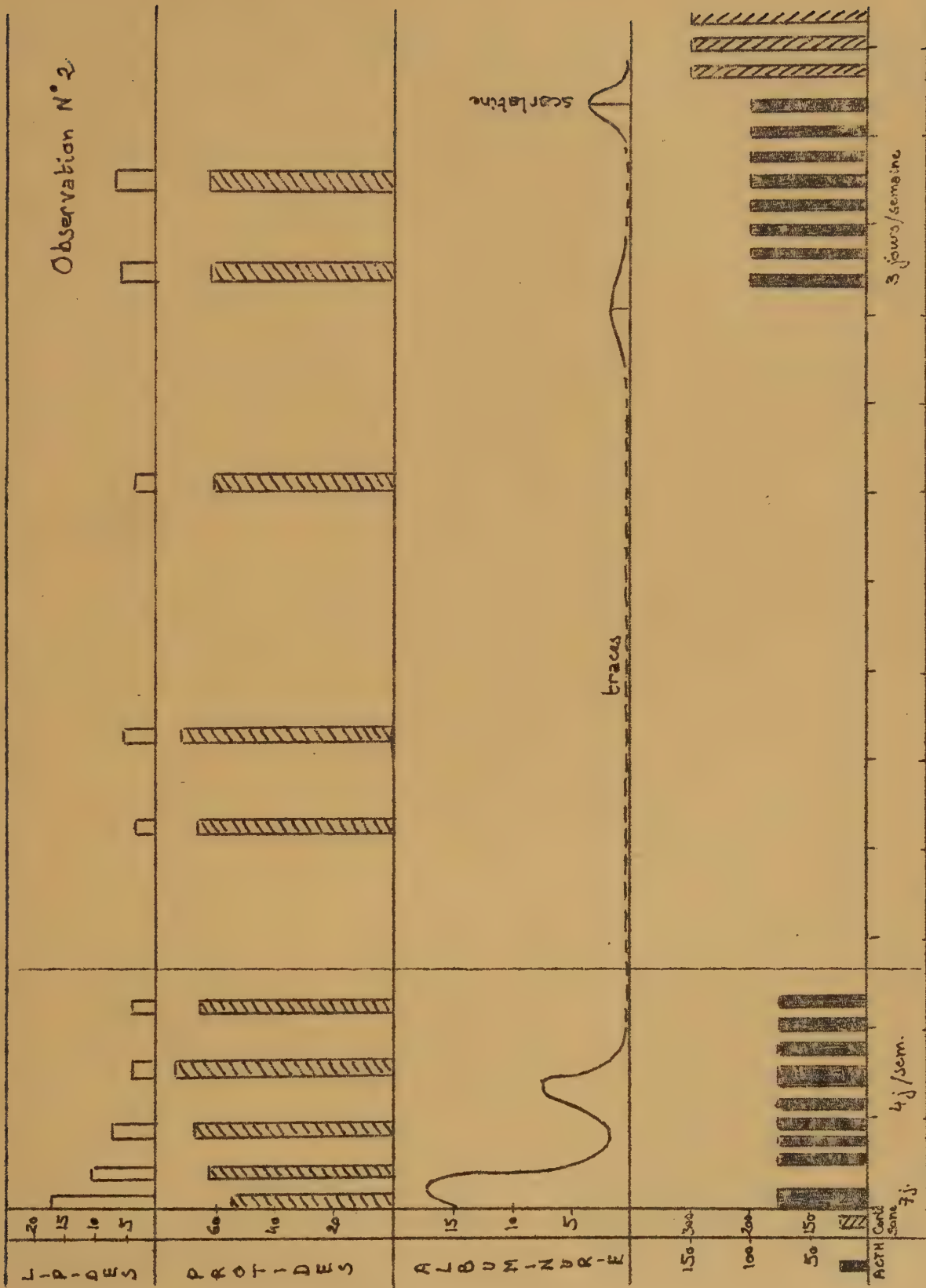
Différents dosages faits en Juin et Juillet témoignent d'un équilibre humoral satisfaisant : protidémie supérieure à 65 g %/oo, lipidémie inférieure à 5,5 g %/oo.

En Octobre il n'y a pas d'albuminurie, l'électrophorèse ne montre plus qu'une très légère diminution de la sérumalbumine. L'urée sanguine est à 0,25 g %/oo, les lipides à 3,75 g %/oo, le cholestérol à 1,66 g %/oo, les protides à 62 g %/oo. En Novembre 1954 l'albuminurie réapparaît à (0,50g par litre) et en Décembre elle est de 2,50 g par litre. Les protides sont alors à 62 g %/oo, les lipides à 5,75 g %/oo. Il n'y a pas d'œdème, la tension artérielle est à 12-7. On décide le 7 décembre de reprendre le traitement par l'A.C.T.H. par cures hebdomadaires de 3 jours, à la dose de 100 mg par jour. 15 jours après l'albuminurie est à nouveau inférieure à 1 g %/oo. Le 10 Janvier 1955 les lipides sont à 7,25 %/oo, le cholestérol à 2,80 %/oo ; les protides à 63 %/oo, le test d'Addis est à 1200 hématies/minute, l'albuminurie à 0,15 g par litre, la diurèse est à 1150 cm³ par jour.

Le 20 Février l'enfant qui est soumis à l'ACTH par cures discontinues de 3 jours depuis le 13 Décembre et se trouve en état de rémission totale depuis près de 2 mois fait une scarlatine. Trois jours après apparaît une albuminurie à 4 g %/oo et une baisse de la diurèse. A l'ACTH (100 mg) est substitué la cortisone à 300 mg, 3 jours par semaine ; l'albuminurie disparaît progressivement en quelques jours.

En résumé : syndrome néphrotique chez un enfant de 7 ans, évoluant depuis 3 mois, (un traitement de 7 jours par la cortisone avait provoqué une amélioration de 8 jours seulement). Le malade est soumis une première fois au traitement hormonal prolongé discontinu pendant 3 mois, et reçoit 9 cures d'ACTH (1 cure d'attaque et 8 cures d'entretien) (75 mg par jour). A la troisième semaine la rémission totale est obtenue, elle se prolonge 7 mois après l'arrêt du traitement, soit pendant une durée de 9 mois 1/2. La réapparition de l'albuminurie fait alors reprendre le traitement discontinu. La rémission est obtenue dès la 2ème semaine. Deux mois après, alors que le malade est toujours sous traitement, survient une scarlatine 3 jours après une reprise transitoire de l'albuminurie. L'enfant actuellement sous traitement est en bon état.

Observation N° 2



Février 54
Mars
Avril
Mai
Juin
Juillet
Août
Septembre
Octobre
Novembre
Décembre
Janvier 55
Février
Mars

3 jours/semaine

4 j/sem.

7 j.

OBSERVATION 3 - : D... S... Lino

Né le 11/4/50

L'apparition des oedèmes remonte au mois d'Août 1953, l'albuminurie est alors supérieure à 5 gr. par litre. Après une amélioration transitoire due à l'opothérapie thyroïdienne les oedèmes réapparaissent accompagnés d'ascite. L'enfant est hospitalisé en Novembre 1953 : l'Oedème est accentué ; l'abdomen distendu par une ascite volumineuse. Le bilan humoral est le suivant : urée sanguine à 0,20 g %/‰, lipidémie 11,50 g %/‰, protidémie 40 g %/‰. L'électrophorèse montre une augmentation des bêta et surtout des alpha globulines et une diminution des gamma globulines et de la sérum albumine. L'enfant reçoit de la cortisone à la dose de 100 mg par jour pendant 10 jours, ce traitement est suivi d'une augmentation de la diurèse et d'une disparition de l'albuminurie et d'une diminution des oedèmes. Mais cette amélioration est très fugace : 8 jours après l'albuminurie s'élève (10 g par litre) et malgré une nouvelle cure de cortisone de 6 jours à 100 mg par jour, demeure élevée à 8 g par litre. Quelques jours plus tard on renouvelle l'administration de cortisone à 100 mg par jour pendant 10 jours, mais aucune amélioration ne se produit : l'abdomen reste distendu par l'ascite, l'électrophorèse peu modifiée.

15 jours après, dans les derniers jours de Janvier 1954, on prescrit l'ACTH à la dose de 75 mg par jour pendant 10 jours, ce traitement provoque une chute de poids et une disparition de l'albuminurie. A ce moment l'enfant contracte la rougeole qui améliore le syndrome néphrotique, les oedèmes disparaissent et le bilan humoral est alors le suivant : urée sanguine à 0,10 g %/‰, lipidémie 6,25 g %/‰, cholestérol 3 g %/‰, protidémie 58 g %/‰.

Le 10 mars 1954 l'enfant quitte l'hôpital, en bon état, mais 10 jours après la rechute se produit, l'albuminurie atteint 14 g par litre et la reprise des oedèmes nécessite une nouvelle hospitalisation. L'ascite est volumineuse.

Le 15 avril 1954 commence le traitement hormonal prolongé par l'ACTH en cures discontinuées : une première cure d'attaque de 7 jours à 100 mg par jour est suivie d'un effet di diurétique remarquable ; puis 6 cures d'ACTH de 100 mg par jour 4 jours par semaine ; puis 3 cures de cortisone, 200 mg par jour pendant 4 jours et enfin 8 cures alternées d'ACTH à 100 mg par jour, 3 jours par semaine, et de cortisone, 200 mg par jour, 3 jours par semaine. Ce traitement sera ainsi poursuivi jusqu' en Octobre.

La rémission totale est obtenue dès le 20 Mai soit 4 semaines après le début du traitement : le taux des protides est à 70 g %/‰ les lipides à 5,5 g %/‰.

En Juillet, 1954, l'état de l'enfant est excellent : il n'y a pas d'albuminurie, le cholestérol est de 1,50 g %/‰

la protidémie de 75 g[°]/°°.

Le 15 Sept on diminue l'ACTH à 50 mg par jour, 3 jours par semaine. En réalité ce traitement ne sera pas appliqué par les parents, qui avaient alors la responsabilité de l'enfant, et la rechute se produit en Décembre 1954.

En Janvier 1955 les oedèmes sont modérés et les signes biologiques sont les suivants : lipides 8 g[°]/°°, urée sanguine 0,20 °/°°, cholestérol 3,57 g[°]/°°, protides 43 g[°]/°°. Le traitement hormonal prolongé est repris : 100 mg par jour, 4 jours par semaine.

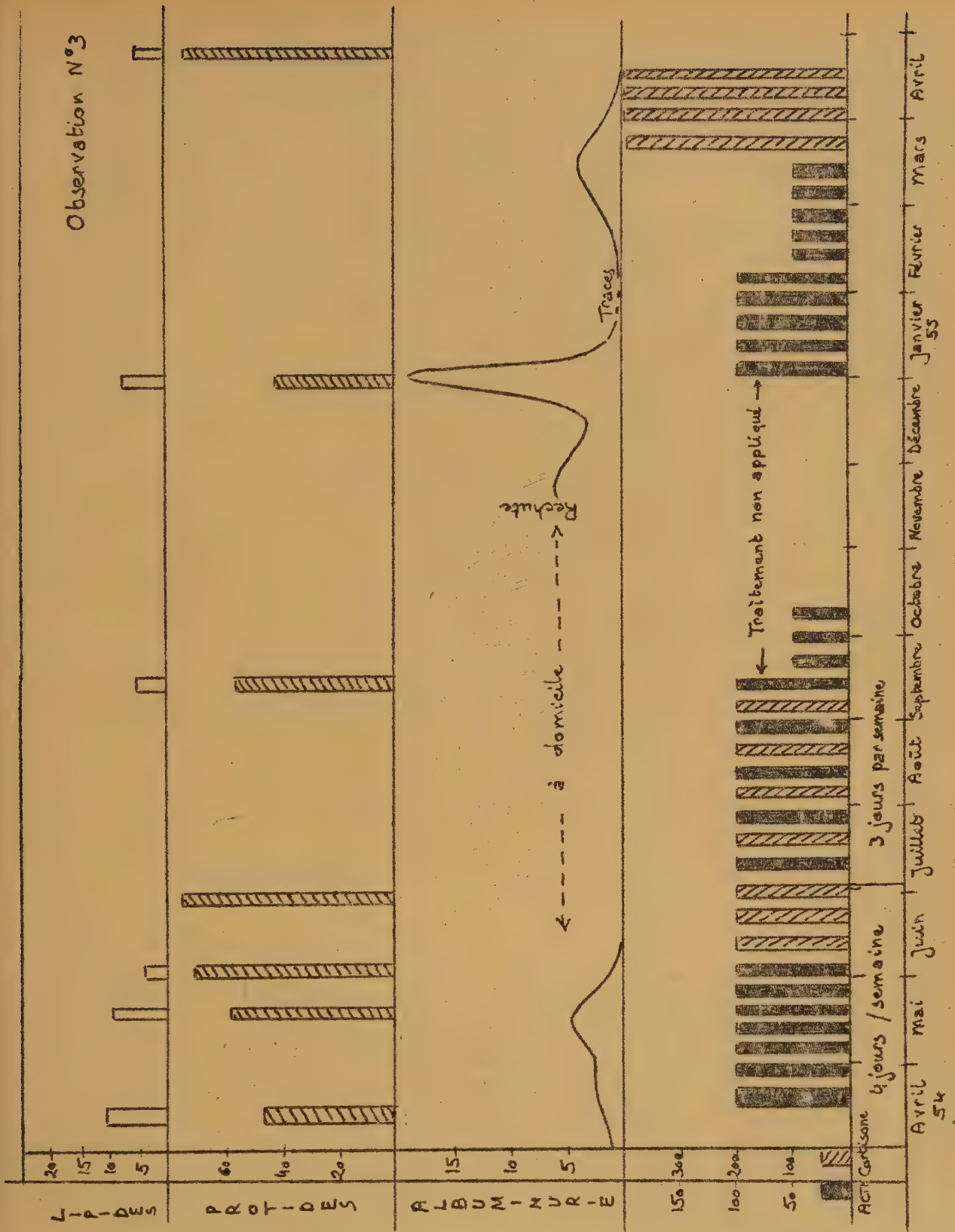
Dès le 15 ème jour les oedèmes disparaissent, l'albuminurie est réduite (traces indosables). On continue le traitement à domicile suivant la même technique, la diurèse est de 1 litre par jour, l'albuminurie inférieure à 1 g par litre. Le traitement est alors modifié de la façon suivante : ACTH solution retard 50 mg par jour 4 jours par semaine. Quelques jours après l'albuminurie réapparaît, le cholestérol à 3,12 g[°]/°°, la protidémie est basse à 45 g[°]/°°. On décide d'augmenter les doses et le 20 mars on prescrit de la cortisone à la dose de 400 g par jour, 3 jours par semaine.

Le 15 Avril 1955 l'état général et urologique est excellent. Il n'y a plus d'albuminurie, les dosages humoraux satisfaisants.

En résumé : syndrome néphrotique chez un enfant de 4 ans évoluant depuis 6 mois : quatre traitement par la cort'sone et l'ACTH avaient abouti à des rémissions incomplètes et de courte durée.

Le malade est soumis une première fois au traitement hormonal prolongé pendant 24 semaines et reçoit 21 cures d'ACTH et de cortisone qui provoquent la rémission dès la 4ème semaine. Celle-ci se prolonge 24 semaines. Une rechute se produit 4 semaines après l'interruption préventive du traitement. La reprise de l'hormonothérapie aboutit la 2ème fois à un état de rémission total. Celle-ci survient cependant tardivement au 4ème mois du traitement à la suite d'une augmentation de la cortisone (400 mg par jour, 3 jours par semaine). Le malade actuellement en traitement est en excellent état.

Observation N°3



OBSERVATION 4 - C... Alain Né le 23/8/48

L'enfant, âgé de 5 ans est atteint le 6 Juin 1953 d'un oedème généralisé avec oligurie et albuminurie à 9 g par litre. Les signes humoraux sont les suivants : urée sanguine 0,25 g/°, lipides 19,75 g/°, protides 40 g/°. Le traitement par l'extrait thyroïdien (0,05 g par jour) entrepris à cette date étant inefficace l'enfant est hospitalisé le 29/6/53. Les oedèmes sont accentués et il existe de plus un épanchement pleural droit. Le bilan humoral est le suivant : urée sanguine 0,20 g/°, cholestérol 4,68 g/°, lipides 4,25 g/°, protides 40 g/°. L'électrophorèse montre une forte diminution de la sérum albumine, une forte augmentation des alpha 2 globulines et des bêta globulines. Un traitement de 10 jours par l'ACTH à la dose quotidienne de 75 mg associé à la terramycine (0,50 g par jour) entraîne une amélioration : la diurèse de 250 cc par jour passe à 500 cc, puis à 2 litres, les oedèmes disparaissent ainsi que l'albuminurie, le cholestérol est à 2,88 g/°, les lipides à 9,50 g/°, les protides à 70 g/°. L'électrophorèse montre toujours une forte augmentation des alpha 2 globulines et une baisse de l'albuminurie. L'amélioration est de brève durée : 3 semaines plus tard on constate une réapparition des oedèmes. L'albuminurie atteint 35 g/°, il existe une hématurie microscopique (28.500 hématies/minute). la tension artérielle est à 10 1/2 - 6. Les dosages humoraux donnent les résultats suivants urée sanguine : 0,30 g/°, lipides 34 g/°, cholestérol 4,60 g/°, protides 47 g/°. L'électrophorèse : une albuminurie sérique basse, une augmentation massive des alpha 2 globulines, une disparition des gamma globulines.

Un deuxième traitement d'ACTH de 10 jours à la dose quotidienne de 75 mg est suivi d'une polyurie de 1 litre 5 par jour et d'une diminution du poids de 4 kg. Un mois plus tard l'oligurie est à nouveau de 150 cc par jour, l'albuminurie à 15 g/°, l'oedème de la face a réapparu, la tension artérielle est à 12-7, l'hématurie microscopique est à 84.000 hématies/minute.

Peu après l'enfant est atteint d'une septicémie à streptocoque, que les antibiotiques permettent de guérir rapidement. Celle-ci est suivie d'une amélioration transitoire du syndrome néphrotique, le bilan du 23-11-53 montre : urée sanguine 0,37 g/°, protides 65 g/°, lipides 10 g/°. Le 26 Novembre on reprend le traitement par l'extrait thyroïdien.

Au cours de Décembre 1953 les oedèmes diminuent considérablement mais l'albuminurie persiste entre 8 et 10 g par litre. Le 17 Décembre 1953 l'urée sanguine est à 0,22 g/°, les lipides à 35 g/°, le cholestérol à 12 g/°, les protides à 50 g/°. L'électrophorèse montre une disparition presque totale de la sérum albumine et des gamma globulines et une augmentation massive des alpha globulines. L'extrait thyroïdien est arrêté le 26 décembre 1953. En Janvier 1954 on reprend le

traitement par la cortisone, durant 5 jours à la dose quotidienne de 200 mg ; ce traitement n'est suivi d'aucune amélioration ; il n'y a pas de crise urinaire, l'albuminurie est à 14 g/°° les oedèmes et l'ascite sont abondants. Le 12 Janvier 1954 l'urée sanguine est à 0,13 g/°°, le cholestérol à 8,33 g/°°, les lipides à 28,75 g/°°, les protides à 42 g/°°. Du 16 au 23 Janvier on prescrit l'ACTH : 75 mg par jour, pendant 7 jours ; on obtient une légère augmentation de la diurèse à 500 cc par jour, une diminution de l'albuminurie à 5 g/°° ; mais aucune modification notable des oedèmes et de l'ascite. Le test d'Addis est alors à 6.700 hématies/minute. Le 2 Janvier : le cholestérol est à 5,5 g/°°, les lipides à 13 g/°°, les protides à 52 g/°°. L'électrophorèse montre que la sérum albumine est très basse, les alpha 2 globulines très augmentées.

En Mars et Avril 1954 devant l'échec des traitements hormonaux, l'aggravation des oedèmes massifs, et des signes biologiques : (le 15 février : protides 42 g/°°, lipides 31 g/°°, cholestérol 7,4 g/°°), on fait deux tentatives d'impaludation qui restent sans résultat. Urée sanguine à 0,40 g/°° lipides 34 g, protides 57 g. Un nouvel essai de cortisone de 4 jours à 150 mg par jour ne provoque qu'une augmentation fugace de la diurèse. On est alors réduit à pratiquer des ponctions d'ascite répétées. Les bilans humoraux restent très altérés, l'électrophorèse montre que les protides sanguins sont presque exclusivement constitués par des alpha 2 globulines.

En Juillet un troisième essai d'impaludation échoue
Le 2- Juillet : les protides sont à 48 g/°°, les lipides à 44 g/°°, le cholestérol à 4,68 g/°°. Du 26 Juillet au 30 Juillet 1954 l'enfant reçoit de l'ACTH à la dose de 50 mg par jour.

Au début de Septembre 1954, l'état est grave, l'ascite est abondante, l'urée sanguine est à 0,20 g/°°, les lipides à 14 g/°°, le cholestérol 3,65 g/°°, les protides à 42 g/°°. C'est à cette date que commence le traitement hormonal prolongé par l'ACTH en cures discontinues : une première cure de 4 jours à 75 mg par jour suivie de cures de 4 jours à 100 mg par jour (1 cure par semaine). L'ascite doit être ponctionnée à 2 reprises. En septembre 1954 la diurèse est à 500cc de moyenne par jour ; le 27 Sept 1954 les signes humoraux sont encore inchangés : urée sanguine 0,22 g/°°, lipides 11 g, cholestérol 3,65 g/°°, protides 42 g/°°.

En Octobre la diurèse augmente et se stabilise à 1 litre par jour, l'albuminurie se maintient entre 2 g et 5 g/°° le poids diminue progressivement (plus de 2 kg). L'état de l'enfant s'améliore. Le 27 Octobre l'hématurie est de 8.000 hématies à la minute.

On note une amélioration parallèle des signes humoraux : cholestérol 3,5 g/°°, lipides 17,35 g/°°, protides 52 g/°°. Le 5 Novembre 1954 l'enfant a reçu 9 cures discontinues de 4 jours à la dose quotidienne de 100 mg d'ACTH. On remplace le 8 Novembre l'ACTH solution standart par l'ACTH solu-

tion retard, en donnant 30 mg par jour, 4 jours par semaine. Le 15 novembre 1954 l'urée sanguine est à 0,20 g^c/cc, le cholestérol à 4,15 g^c/cc, les lipides à 14,48 g^c/cc, les protides à 47 g^c/cc, l'électrophorèse montre une diminution de la sérum albumine, l'absence presque totale des gamma globulines inexistantes, et une augmentation nette des alpha 2 globulines. Le 25 Novembre 1954 l'élévation de la protidémie est nette: protides 62 g^c/cc, les lipides 13,75 g^c/cc, cholestérol 3,48 g^c/cc.

En Décembre après 4 cures, de 4 jours par semaine, d'ACTH solution retard à 30 mg, on diminue la dose quotidienne à 20 mg et la durée des cures à 3 jours : la diurèse est à 500 cc par jour, l'albuminurie varie de 1 g à 8 g^c/cc ; mais les stigmates sanguins de la maladie se sont plutôt accentués : le 6 Décembre : lipides à 10,75 g^c/cc, cholestérol 3 g^c/cc, protides 57 g^c/cc. Le 16 Décembre : lipides à 10,50 g^c/cc, cholestérol 2,8 g^c/cc, protides 54 g^c/cc. L'électrophorèse indiquant une augmentation des alpha 2 globulines et bêta globulines.

En Janvier 1955, après 4 cures d'ACTH de 3 jours à 20 unités en solution retard, on reprend le traitement par l'ACTH en solution standard à la dose journalière de 100 mg : 2 cures de 4 jours par semaine. L'administration d'ACTH ayant déclenché une crise d'urticaire généralisée on substitue la cortisone à la dose de 150 mg par jour, 4 jours par semaine et pendant 6 semaines. Pendant cette période l'état clinique et humoral s'améliore progressivement, le 13 Janvier : protides 57 g^c/cc, cholestérol 3,5 g^c/cc, lipides 11,75 g^c/cc. L'électrophorèse montre encore une élévation des alpha 2 et bêta globulines et un abaissement des gamma globulines. L'albuminurie reste élevée de 15 g à 30 g^c/cc. Après 5 mois de traitement les bilans humoraux sont les suivants : le 8 février : protides 62 g^c/cc, cholestérol 3,5 g^c/cc, lipides 6 g^c/cc. Le 17 Février urée sanguine 0,41 g^c/cc, lipides 9,25 g^c/cc, cholestérol 2,50 g^c/cc, protides 62 g^c/cc. Le 2 Février : protides 62 g^c/cc, cholestérol 2,5 g^c/cc. L'électrophorèse tend à redevenir normale : seules les gamma globulines ont diminuées.

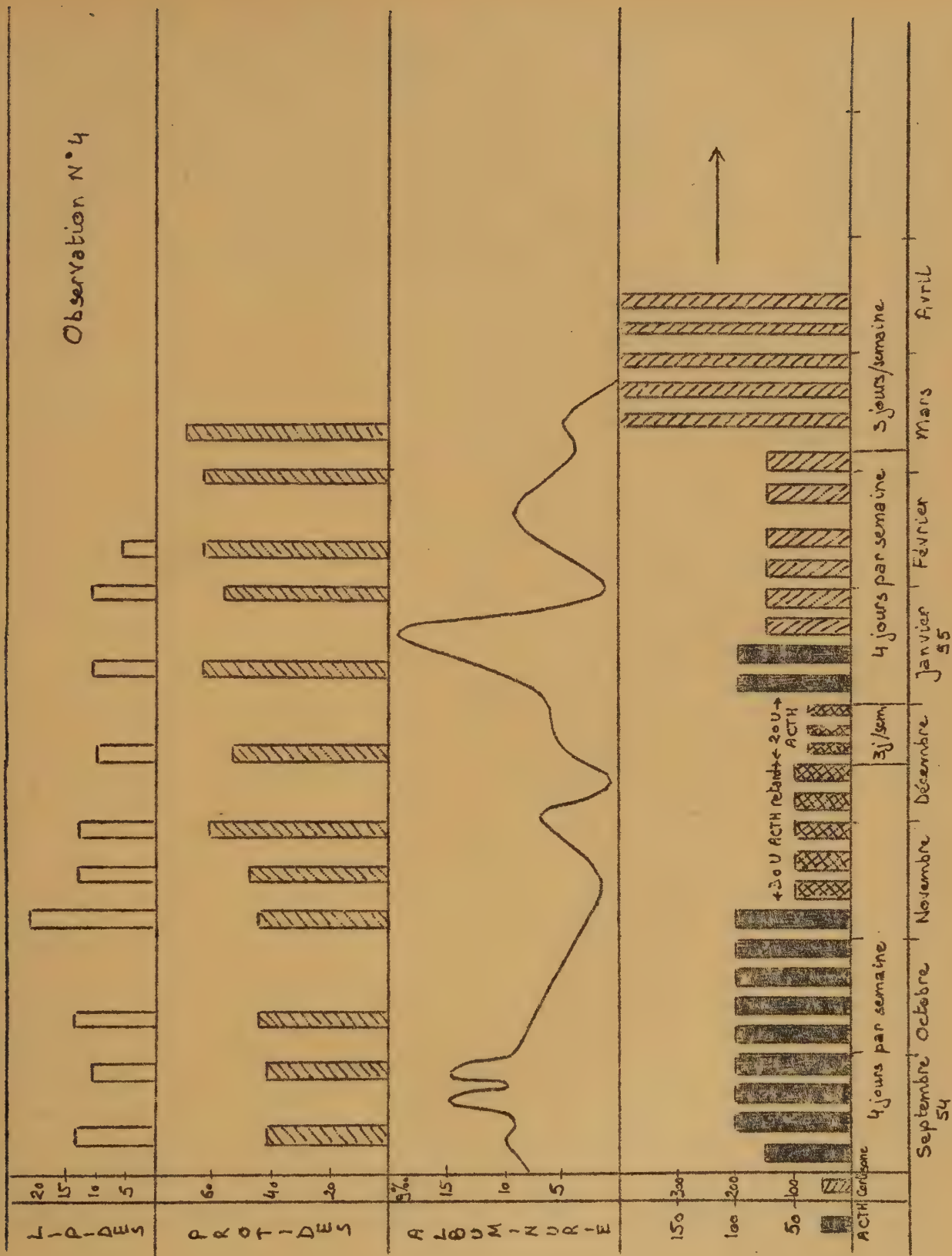
Au début de mars 1955 le traitement est modifié la dose quotidienne de cortisone est augmentée à 400 mg mais la durée de la cure étant de 3 jours par semaine. De mars à avril 1955 l'enfant reçoit 5 cures de 3 jours à 400 mg de cortisone par jour. L'état s'améliore nettement, les oedèmes disparaissent totalement, la diurèse dépasse 1 litre par jour. L'albuminurie s'abaisse à 2 et 3 g^c/cc. Le 10 mars : protides 69 g^c/cc, cholestérol 2,72 g^c/cc. Le 31 Mars : urée sanguine 0,50 g^c/cc, lipides 8,5 g^c/cc, cholestérol 3 g^c/cc, protides 66 g^c/cc. Le 7 Avril : urée sanguine 0,30 g^c/cc, lipides 8,75 g^c/cc, cholestérol 2,67 g^c/cc, protides 67 g^c/cc.

En résumé :

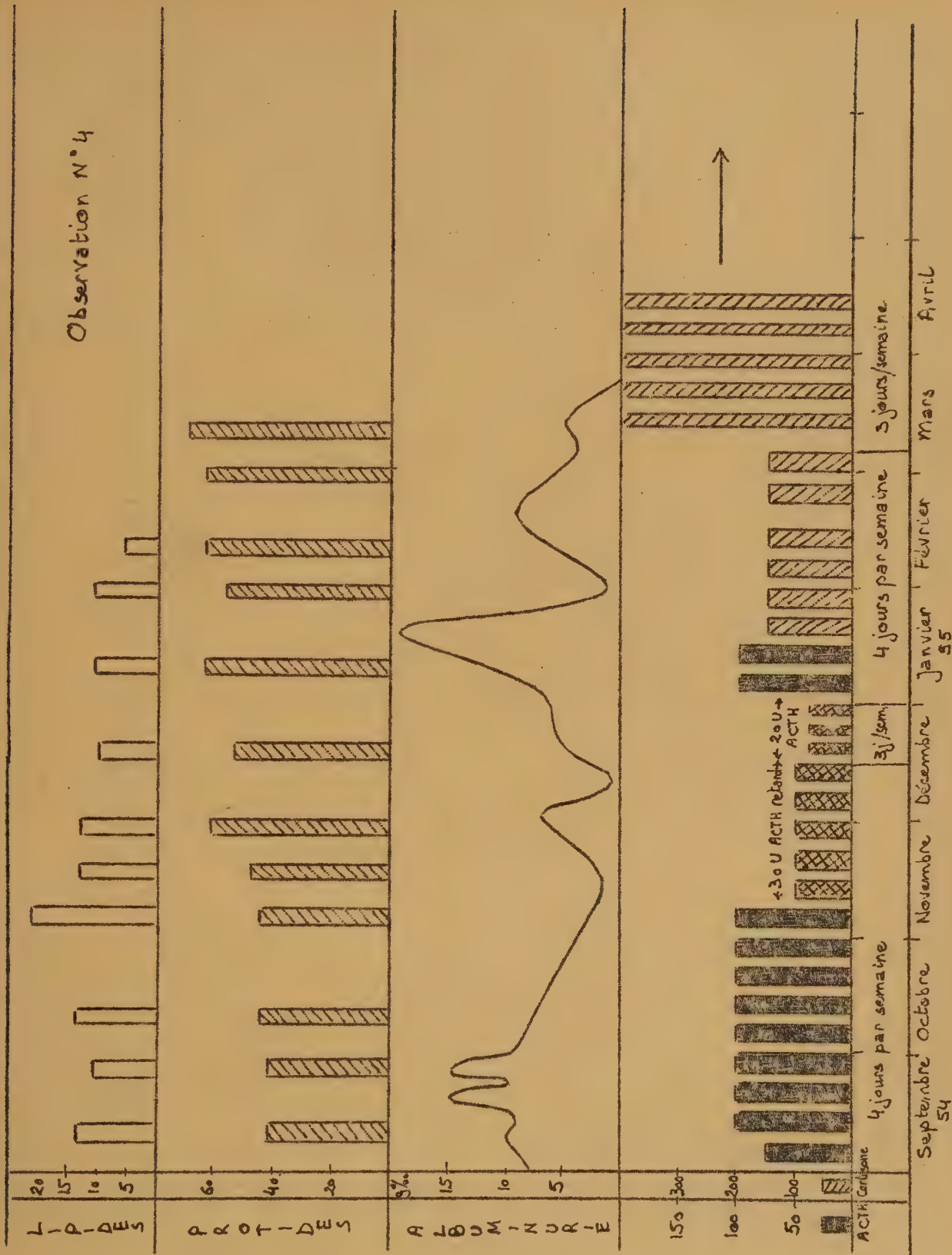
Il s'agit d'une néphrose lipoidique chez un enfant de 6 ans évoluant depuis quinze mois et ayant déjà été traité à 6 reprises par l'ACTH ou la cortisone en cures isolées.

L'administration prolongée d'ACTH en cures discontinues de 4 jours à la dose quotidienne de 100 mg provoque au 2ème mois, à la 10ème cure, une amélioration très notable des signes cliniques et urologiques de la maladie. Cependant la diminution trop précoce des doses administrées est suivie peu après d'une reprise de l'albuminurie. Au 5ème mois l'augmentation de la posologie (cortisone 400 mg par jour, trois jours par semaine) entraîne la rémission totale du syndrome néphrotique.

Observation N° 4



Observation N°4



OBSERVATION 5 - P... Jean-Jacques

Né le 12/2/1950

L'enfant âgé de 3 ans et 4 mois présente en Juin 1953, quelques jours après une infection rhinopharyngée, un oedème du visage et de la paroi abdominale. Il est hospitalisé peu après. L'oedème est alors généralisé, la tension artérielle à 15-10,5, l'albuminurie à 7 g^o/^{oo}, la diurèse à 250 cc/24 heures, l'urée sanguine à 0,28g^o/^{oo}. Le taux du cholestérol sanguin à 2,50 g^o/^{oo}; les lipides à 8,25 g^o/^{oo}, les protides à 52 g^o/^{oo}, l'électrophorèse montre une diminution de la sérum albumine, une augmentation des alpha 2 globulines. Il existe une hématurie microscopique de 170.000 hématies à la minute. Le diagnostic de syndrome néphrotique est porté.

En Juillet et Août 1953, malgré le régime déchloruré les oedèmes sont toujours très accentués et associés à une ascite. L'état humoral du 27/8/53 est le suivant : urée sanguine 0,15 g^o/^{oo}, cholestérol 3 g^o/^{oo}, lipides 10,5 g^o/^{oo}, protides 58 g^o/^{oo}. Pendant 10 jours, du 3 au 12 Septembre, l'enfant subit un premier traitement d'ACTH pendant 8 jours à 150 mg par jour, puis 75 mg par jour les 2 jours suivants associé à l'administration d'antibiotiques (pénicilline 500.000 unités par jour). Dès la fin du traitement la diurèse augmente de 250 cc à 500 cc, le poids fléchit de 4 kgs, la tension artérielle est à 13-9. Mais dix jours après, la diurèse s'abaisse à nouveau à 250 cc par jour. Le 24/9/53 les examens biologiques sont les suivants : test d'Addis 20.500 hématies/minute, dans le sang urée à 0,15 g^o/^{oo}, cholestérol 3 g, lipides 10,5 g^o/^{oo}, protides 58 g. L'électrophorèse : diminution de la sérum albumine et des gamma globulines, augmentation des alpha 2 globulines. Le 26/9/53 l'albuminurie est à 40 g^o/^{oo}. On prescrit une deuxième cure d'ACTH du 8/10 au 16/10/53 pendant trois jours à 50 mg par jour, les 6 jours suivants 75 mg par jour. On y associe d'abord la pénicilline 500.000 unités, puis la chloromycétine 0,75 gr. par jour.

A la suite de cette cure la diurèse augmente légèrement de 100 cc à 350 cc mais le poids reste stationnaire, l'électrophorèse indique toujours une baisse de l'albumine, une augmentation nette des alpha 2 globulines. Dans le sang : l'urée est à 0,10 g^o/^{oo}, lipides 7 g^o/^{oo}, cholestérol 2,17 g^o/^{oo}, protides 58 g^o/^{oo}. En présence de l'amélioration incomplète il est prescrit de l'extrait thyroïdien (0,03 grammes par jour pendant 1 mois). Un mois plus tard les oedèmes se sont de nouveau manifestés; la tension artérielle est à 12-7, les signes biologiques sont les suivants : dans les urines Addis count 33.000 hématies/minute. Dans le sang, urée 0,10 g^o/^{oo}, lipides 7,75 g^o/^{oo}, cholestérol 2,30 g^o/^{oo}, protides 48 g^o/^{oo}. On prescrit une cure de 10 jours d'ACTH (du 14/12 au 24/12/53) : 100 mg par jour pendant 7 jours, puis 75 mg pendant 3 jours. Cependant la diurèse reste basse entre 100 et 200 cc. L'enfant contracte la varicelle et 20 jours plus tard la rougeole, qui améliore très nettement le syndrome néphrotique. En effet, il n'y a pas d'oedème la tension artérielle est à 10,5 - 7,5, et il existe une

atténuation parallèle des signes biologiques : albuminurie réduite à l'état de traces ; l'électrophorèse montre une très légère augmentation des alpha 2 globulines, urée sanguine à 0,18 g, cholestérol 2,67 g/°, lipides 6 g/°, protides 69 g/°. L'amélioration est de courte durée car au mois de Mars 1954 le poids augmente de nouveau. Le 25 Mars, les signes humoraux sont les suivants : urée 0,15, cholestérol 2,20 g/°, lipides 5,25 g, protides 66 g ; l'électrophorèse indique une légère baisse de l'albumine, une augmentation sensible des alpha 2 globulines.

On commence le traitement prolongé par l'ACTH en cures discontinuées de 4 jours par semaine, associé à la terramycine : 0,40 g par jour. Du 27 Mars au 9 Mai 1954, l'enfant reçoit 6 cures de 4 jours à la dose de 100 mg par jour. Il n'y a pas de crise polyurique nette mais une amélioration progressive de tous les signes : le 30 mars l'albuminurie est à 1,50 g/°, la diurèse à 250 cc, le 5 Avril, l'albuminurie n'est plus qu'à 0,30 g/°, diurèse 250 cc, le 8 Avril cholestérol 2,1 g/°, lipides 5,75 g/°, protides 77 g/°, le 22 Avril cholestérol 1,80, lipides 7,25 g, protides 76 g/°. L'électrophorèse est aussi améliorée : seule persiste une légère augmentation des alpha globulines.

Quinze jours plus tard l'enfant présente une infection du rhinopharynx mais il n'y a pas de reprise du syndrome néphrotique. La tension artérielle est à 10-6, l'albuminurie à 0,60 g/°, urée sanguine : 0,28 g, cholestérol 1,70 g, lipides 5,50 g/°, protides 62 g/°. L'électrophorèse montre une diminution de l'albumine, des gamma globulines, une augmentation des globulines. Le 22/7/54 l'hématurie est de 20 000 Hématies/minute, cholestérol : 2,46 g/°, protides 62 g/°.

Mais en Septembre 1953 l'albuminurie réapparaît à 2 g par litre de même que l'oligurie à 250 cc accompagnée d'un léger oedème des pieds. La tension artérielle est à 12-7, le test d'Addis de 170.000 hématies/minute, l'urée sanguine à 0,23 g/°, cholestérol 2,40 g/°, lipides 5,50 g/°, protides 56 g/°.

Devant la rechute on reprend, le 21/9/54, le traitement hormonal prolongé associé à de la pénicilline (1 million d'unités par jour) puis à la terramycine (0,50 g par jour). Il reçoit ainsi 3 cures de 4 jours puis des cures de 3 jours par semaine d'ACTH (100 mg par jour). Au cours du traitement hormonal la tension artérielle s'élève à 14-9. Il n'y a pas de crise urinaire, mais une augmentation progressive de la diurèse à 500 cc par jour, l'albuminurie de 2,50 g/° passe à 0,60 g/°. Un bilan du 11 -10 - 54 en cours de traitement montre : lipides 8,75 g/°, cholestérol à 2,75 g/°, protides 58 g/°. Mais celui du 18/11/54 : lipides 4,50 g/°, cholestérol 2,17 g/°, protides 76 g/°, albuminurie 0,60 g/°. L'électrophorèse est très abaissée cependant une légère augmentation des alpha 2 globulines. Aussi 6 semaines après

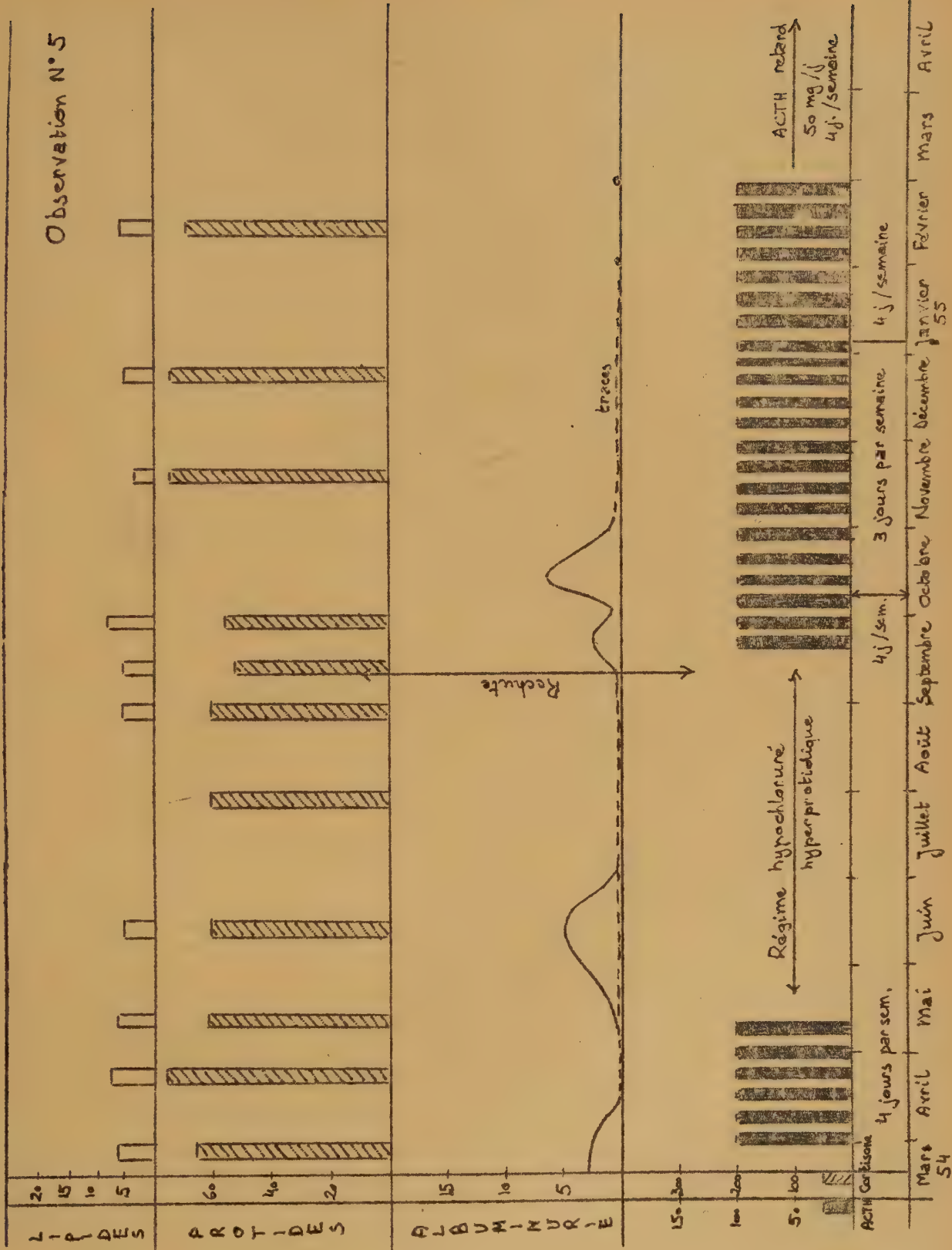
le début du traitement le malade est en rémission totale. Le 9/12/54 l'urée est à 0,53 g/°, lipides 5,25 g/°, cholestérol à 1,75 g/°, les protides à 66 g/°. Il n'existe plus que des traces indosables d'albumine dans les urines. Le test d'Addis est de 93.000 hématies /minute. On poursuit le traitement d'ACTH à la dose quotidienne de 100 mg par jour, 3 jours par semaine (sans antibiotiques). La tension artérielle est maintenant à 11-16, le poids est stationnaire. L'état humoral du 25/12/54 est le suivant : urée 0,15 g/°, protides 76 g/°, cholestérol 2,20 g/°, le test d'Addis 36.000 hématies/minute, dans les urines il n'y a plus que des traces d'albumine. L'enfant a reçu depuis Septembre 1954 3 cures d'ACTH de 4 jours et 12 cures de 3 jours puis 4 cures de 4 jours, à la dose quotidienne de 100 mg et pendant la durée des cures de l'auréomycine (50 g. par jour). Le 14/2/55 il n'y a plus d'albumine dans les urines. Dans le sang le cholestérol est à 2,50 g/°, protides 70 g/°, lipides 6 g/°. L'électrophorèse est améliorée et ne montre qu'une très légère augmentation des alpha 2 globulines. Le traitement est poursuivi à domicile par l'ACTH solution retard : 50 mg par jour, 4 jours par semaine, sans antibiotiques. Depuis l'enfant ne présente ni oedème, ni albuminurie.

En Mars 1955 la diurèse est de 450 cc par jour, la tension artérielle à 11,5 -7. Un mois plus tard les signes biologiques sont les suivants : test d'Addis 4.000 hématies/minute, urée sanguine 0,15 g/°, cholestérol 1,87 g/°, protides 70 g/°. L'électrophorèse indique une légère augmentation des alpha 2 globulines et bêta globulines. Le traitement est poursuivi à la même dose et au même rythme.

In résumé :

Syndrome néphrotique chez un enfant âgé de 4 ans, évoluant depuis 15 mois malgré 3 cures isolées d'ACTH qui n'avaient procuré que des effets transitoires. L'enfant est traité une première fois du 30 mars au 2 Mai 1954 par l'ACTH (6 cures de 100 mg par jour, 4 jours par semaine). La rémission est totale 8 jours après. Sa durée est de 6 mois. En Septembre 1954 survient une rechute qui fait reprendre le traitement prolongé discontinu par l'ACTH : jusqu'en Mars 1955 l'enfant reçoit 23 cures de 3 jours, 8 cures de 4 jours. La rémission est survenue 6 semaines après le début du traitement (fin Octobre 1954) et persiste depuis. Une élévation transitoire et d'ailleurs modérée de la tension artérielle au cours du traitement fut observée ; l'hématurie constatée avant le traitement a totalement disparu aujourd'hui.

Observation N° 5



C'est un peu après une infection des voies respiratoires en avril 52 que M. âgé de 2 ans et 3 mois présente un oedème généralisé. Les urines sont rares : l'albuminurie atteint 8 g puis 18 g par litre. Le bilan humoral est celui d'un syndrome néphrotique. On prescrit alors de l'extrait thyroïdien et de l'ACTH à faible dose pendant 3 jours : 25 mg le premier jour, 50 et 30 mg les jours suivants ; il se produit une amélioration passagère avec augmentation de la diurèse et baisse de l'albuminurie à 2 g par litre. Mais 2 semaines plus tard les oedèmes réapparaissent, l'albumine atteint de nouveau 8 g par litre. On renouvelle l'ACTH : 50 mg puis 15 et 10 mg en trois jours. Ce traitement reste sans résultat. L'enfant est hospitalisé le 13 Mai 1952. Il existe alors un oedème généralisé. L'albuminurie atteint 7 g par litre ; l'urée sanguine est à 0,21 g % les lipides 20 g %, le cholestérol 17,5 g % les protéides à 55 g %. L'enfant est traité par l'ACTH pendant 7 jours à la dose quotidienne de 100 mg, au traitement est associé l'administration d'auréomycine. Peu après se produit une nette amélioration avec chute de poids (de 750 g) de l'albuminurie (à 0,10 g par litre), le cholestérol 2,58 g et augmentation des protéides 81 g %. Mais l'amélioration ne se maintient pas, les oedèmes réapparaissent malgré le régime déchloruré et l'extrait thyroïdien.

En Février 1953, les oedèmes sont généralisés, l'albuminurie à 20 g par litre. L'électrophorèse montre une augmentation importante des alpha 2 globulines et bêta globuline. L'enfant est traité une nouvelle fois par l'ACTH à la dose de 75 mg par jour durant 9 jours. La diurèse augmente (750 cc par jour) le poids diminue de 2 kg, mais l'albuminurie persiste à 12 g %.

En Juillet 1953 les oedèmes sont toujours accentués et le bilan humoral est le suivant : urée sanguine : 0,33 g %, cholestérol 3,94 g %, lipides 20 g %, protéides 45 g %, l'albuminurie est à 7 g %, il existe une hématurie microscopique à 1.700 hématies/minute.

En Novembre 1953 l'état est stationnaire malgré un traitement de 10 jours d'ACTH : 75 mg par jour pendant 3 jours, 50 mg par jour les 4 jours suivants, 25 mg par jour les 3 derniers jours. En Décembre 1953 on renouvelle sans résultat le même traitement. Il existe alors une ascite importante que l'on est obligé d'évacuer à 3 reprises. Le 14/12/53 l'albuminurie est à 50 g %, l'électrophorèse indique une augmentation massive des alpha 2 globulines.

En Janvier 1954 l'albuminurie atteint 30 g par litre, l'urée sanguine : 0,18 g %, cholestérol 7,50 g %, lipides 24,75 g %, protéides 51 g %.

Le traitement hormonal prolongé par cures discontinues d'ACTH est alors commencé : une première cure de 12 jours à la dose quotidienne de 100 mg, est suivie d'une polyurie à 1,20 litre, et d'une baisse de l'albuminurie à 6 g par litre, mais le bilan humoral est peu modifié : lipides 13,75 g/°, protides 44 g/°, cholestérol 4,16 g/°. On continue l'ACTH à raison de 100 mg par jour, par cures de 4 jours tous les 15 jours. La polyurie à 1,500 litre par jour, les oedèmes disparaissent mais l'albuminurie persiste à 3 g/°. L'état général est transformé mais le bilan humoral le 18 Février 1954 est encore perturbé : lipides 15,5 g/°, cholestérol 4,68 g/°, protides 45 g/°, l'électrophorèse montre une diminution de l'albumine, une augmentation importante des alpha 2 globulines. et diminution des gamma globulines. De Février 1954 à Avril 54 au total l'enfant a reçu 6 cures de 3 jours d'ACTH à 100 mg par jour. Au cours de ce traitement les oedèmes et l'ascite ont disparu, mais les stigmates biologiques sont peu améliorés entre 10 et 20 g par litre, la diurèse entre 250 et 500 cc. Le bilan humoral du 1er Mars 1954 est le suivant : urée à 0,33 g/°, lipides 20,50 g/°, cholestérol 2,3 g/°, protides 48 g/°. Une rougeole contractée en Mars améliore de façon transitoire l'état humoral : le 17 Mars 1954 : cholestérol 4,16 g/°, lipides 12 g/°, protides 77 g/° mais l'électrophorèse reste très altérée, la sérum albumine est très basse, les gamma globulines sont très diminués, la presque totalité des protides sanguins étant formée d'alpha 2 globulines. Le 8 Avril le cholestérol est à 3,75 g/°, les lipides à 15 g/°, les protides à 42 g/°, l'électrophorèse montre des gamma globulines très basses, des alpha 2 globulines très élevées. Le 20 Mai le cholestérol est à 3 g/°, les lipides 11,75 g/°, protides 52 g/°, l'électrophorèse montre une diminution des gamma globulines, nette augmentation des alpha 2 globulines.

Après un arrêt de 15 jours, le traitement est poursuivi à domicile, les cures étant administrées de façon plus rapprochées. Dès lors on assiste à une amélioration progressive des bilans successifs : le 3 Juin 1954 le cholestérol est à 2,50 g/°, les lipides à 8,50 g/°, les protides à 50 g/°. Le 17 Juin 1954, l'urée à 0,38 g/°, cholestérol 1,92 g/°, lipides 5,50 g/°, protides à 70 g/°. Le 1er Juillet 1954 : cholestérol à 2,30 g, lipides 6,5 g, protides 72 g. L'enfant a pu reprendre une existence normale, on remplace alors l'ACTH par la cortisone, 4 jours par semaine, 100 mg par jour jusqu'au 27 Juillet 1954. Le bilan humoral du 22 Juillet est normal : urée 0,33 g/°, cholestérol 1,87 g/°, lipides 4,75 g/°, protides 70 g/°.

Près de deux mois plus tard, le 16/9/54, l'électrophorèse ne montre plus qu'une légère augmentation des alpha 2 globulines et une légère diminution des gamma globulines. Les lipides sont à 5,75 g/°, le cholestérol à 2,67 g/°, les protides à 70 g/°. On continue la cortisone à la dose de 150 mg par jour, 4 jours par semaine. L'albuminurie persiste autour de 2 g par litre. 2 mois plus tard, le 25/11/54 l'amélioration se maintient : lipides 4,75 g/°, cholestérol 2,14 g/°, protides

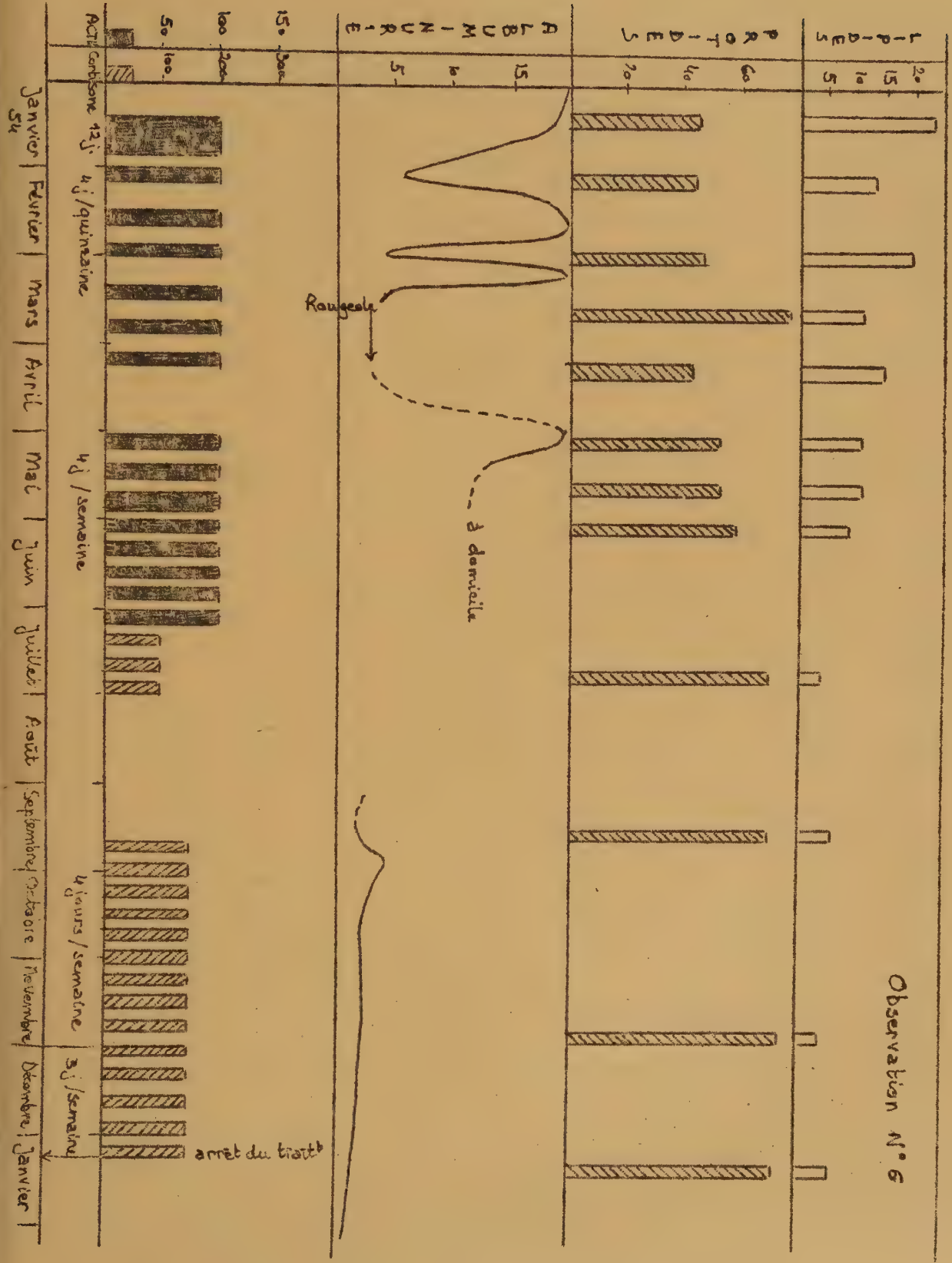
73 g^o/°°, urée 0,32 g^o/°°. Le 14/12/54 l'albuminurie est à 2,4 g^o/°°, les cures hormonales sont raccourcies à 3 jours par semaine (150 mg par jour).

L'enfant est laissé sans traitement à partir du 3 Janvier 1955 . Le 10 Janvier 1955, l'électrophorèse est normale : l'urée est à 0,30 g^o/°°, les lipides à 6 g^o/°°, le cholestérol à 2,14 g^o/°°, les protides à 71 g^o/°°, l'albuminurie de 2,5 g par litre, le test d'ALDIS de 110 hématies/minute. Deux mois plus tard l'électrophorèse est toujours normale, l'albuminurie oscille entre 0,75 et 1,75 g par litre, la diurèse entre 300 et 500 cc par jour. la tension artérielle est normale, le cholestérol à 2,04 g^o/°°, les protides sont à 70 g^o/°°. L'enfant mène une vie normale.

En résumé :

Syndrome néphrotique chez un enfant de 4 ans,
évoluant depuis 2 ans et ayant abouti à un état général très grave. L'institution d'un traitement prolongé discontinu d'ACTH puis de cortisone (35 cures en 1 an) amène une rémission totale au 4 ème mois. Pendant les 3 premiers mois les cures avaient été prescrites de façon espacée , une tous les 15 jours. C'est peu après avoir rapproché leur échéance (une cure de 3 jours par semaine) que la rémission du syndrome néphrotique fut observée. L'enfant ne reçoit plus aucun traitement depuis 4 mois. Aucune rechute ne s'est produite.

Observation N° 6



En Mars 1952 l'enfant âgé de 3 ans et 3 mois, présente un oedème généralisé avec oligurie et albuminurie à 12 g par litre. Le régime déchloruré amène une diminution des oedèmes. Mais en Juillet 1952 une angine est suivie d'une poussée considérable des oedèmes et l'albuminurie atteint 28 g par litre. Un traitement par la thyroxine (1 mg par jour pendant 10 jours) ne modifie pas l'état de l'enfant, et celui-ci est hospitalisé le 2 Septembre 1952. L'oedème est alors généralisé, la tension artérielle est à 11-6, la diurèse est à 350 cc par jour, l'albuminurie atteint 15 g par litre. L'urée est à 1,15 g %%, les lipides à 27,5 g %%, les protides à 40 g %%. Un traitement par l'ACTH à 75 mg par jour pendant 6 jours amène une fonte des oedèmes, et une diminution de l'albuminurie à 1,5 g par litre. Une semaine plus tard cependant les oedèmes, l'oligurie, l'albuminurie à 12,5 g %%, réapparaissent et le bilan humoral est le suivant : urée à 0,20 g %%, lipides 27,5 g %%, cholestérol 3,57 g %%, protides 50 g %%.

En Septembre 1952 un traitement d'ACTH à 150 mg par jour pendant 3 jours produit une amélioration notable mais de courte durée. En Octobre la cortisone à la dose quotidienne de 200 mg pendant 5 jours ne produit aucun effet. L'urée est à 0,55 g %%, les lipides à 36,5 g %%, le cholestérol à 7 g %%, les protides à 45,5 g %%. En Novembre 1952 un traitement par l'ACTH de 9 jours à la dose quotidienne de 150 mg est suivi d'une polyurie à 1 litre 50 et d'une chute de poids de plus de 2 kg. Mais les signes humoraux restent très perturbés : lipides 39,5 g %%, protides 47 g %. Quinze jours plus tard survient une nouvelle rechute : l'albuminurie est à 16 g %. En Décembre 1952 on prescrit un nouveau traitement à l'ACTH de 9 jours à 150 mg par jour, qui est suivi de résultats incomplets. Le 8 Janvier 1953 les signes humoraux sont les suivants : urée 0,15 g %, lipides 20,15 g %, protides 58,5 g %.

En Mars 1953 l'état de l'enfant reste inchangé, les oedèmes persistent, le bilan humoral est le suivant : cholestérol : 3,25 g %, lipides 13,5 g %, protides 50 g %. Au cours de Mars et Avril 1953 un traitement d'ACTH de 5 jours à la dose quotidienne de 75 mg reste sans résultat. On le renouvelle au mois de Mai à des doses plus élevées : 150 mg par jour pendant 6 jours : la diurèse augmente de 150 cc à 700 cc, mais l'albuminurie est à 10 g par litre. Les signes humoraux sont peu modifiés cholestérol 3,75 g %, lipides 15 g %, protides 42 g %. L'électrophorèse montre une baisse notable de la sérum albumine et une très forte augmentation des alpha 2 globulines.

En Juin 1953 on remplace l'ACTH par la cortisone à la dose de 200 mg par jour pendant 4 jours, ce qui amène une augmentation légère et transitoire de la diurèse. Le bilan du 25 Juin est le suivant : protides 44 g %, lipides 20,5 g %, cholestérol 4,60 g %. En Août 1953 une nouvelle tentative d'ACTH à la dose de 150 mg par jour pendant 5 jours se solde par

un échec. En Septembre 1953 on augmente la durée du traitement hormonal en donnant pendant 11 jours 150 mg de cortisone par jour. Il se produit peu après une polyurie à 1 litre 200 et une baisse de l'albuminurie à 3,50 g/100, mais les signes humoraux restent aussi perturbés, en effet : le 4 Septembre les lipides sont à 16,25 g/100, le cholestérol à 3,57 g/100, les protides à 41 g/100 et le 12 Octobre les lipides à 22,5 g/100, le cholestérol 2,7 g/100, les protides à 44 g/100. Le traitement par la cortisone est renouvelé en octobre à la dose de 200 mg par jour pendant 5 jours et en Novembre durant 7 jours à la dose de 150 mg par jour. Les bilans humoraux sont les suivants : le 22 Novembre 1953 : protides 37 g/100, lipides 17 g/100, cholestérol 3,75 g/100, le 14 Novembre : protides 46 g/100, lipides 28 g/100, cholestérol 6 g/100.

En Décembre 1953 devant l'échec répété du traitement hormonal, on fait contracter la rougeole à l'enfant. Celle-ci amène une transformation remarquable du syndrome néphrotique, la disparition totale des oedèmes, de l'ascite, la diurèse est à 500 cc par jour et un bilan du 22 Septembre montre une augmentation de la protidémie à 62 g/100, une baisse du cholestérol à 4,28 g/100, l'urée est à 0,30 g. Cependant l'albuminurie atteint encore 10 g par litre et dès le 6 Janvier 1954 la protidémie est de nouveau basse : protides 42 g/100, lipides 12,50 g/100, cholestérol 4,5 g/100, urée sanguine 0,20 g/100. L'électrophorèse montre une diminution de la sérum albumine, l'augmentation des alpha 2 globulines, la disparition des gamma globulines.

De Janvier à Mars 1954 l'état de l'enfant est relativement satisfaisant, les oedèmes sont modérés. Mais en Mars 1954 survient une nouvelle aggravation : urée sanguine 0,31 g/100, lipides 24 g/100, protides 42 g/100. L'électrophorèse montre un abaissement de gamma globulines, une augmentation des alpha 2 globulines. La sérum albumine est diminuée. On reprend alors un traitement par l'ACTH à raison de 100 mg par jour pendant 8 jours. Celui-ci est suivi d'une polyurie et d'une chute de poids de près de 3 kg. L'albuminurie est à 2 g/100 et on constate une nouvelle fois une amélioration sensible des signes humoraux : lipides 12 g/100, protides 45 g/100, urée 0,20 g/100. En Avril 1954 on renouvelle l'ACTH à la dose quotidienne de 100 mg pendant 8 jours. Il se produit une crise polyurique à 1 litre 500, l'albuminurie diminue (1 g et 0,75 g par litre) cependant le bilan humoral est peu modifié : les lipides sont à 9,5 g/100, les protides à 50 g/100. Le traitement par l'ACTH est repris en Juin 1954 pendant 16 jours à la dose quotidienne de 100 mg. On obtient une disparition des oedèmes, l'albuminurie s'abaisse de façon notable entre 0,25 et 2 g par litre, et pour la première fois depuis la rougeole une amélioration nette des signes humoraux : urée 0,33 g/100, cholestérol 2,17 g/100, lipides 5,5 g/100, protides 62 g/100.

Cependant l'électrophorèse est toujours perturbée : la diminution de la sérum albumine, l'augmentation discrète des alpha 2 globuline, la quasi disparition des gamma

globulines persistent.

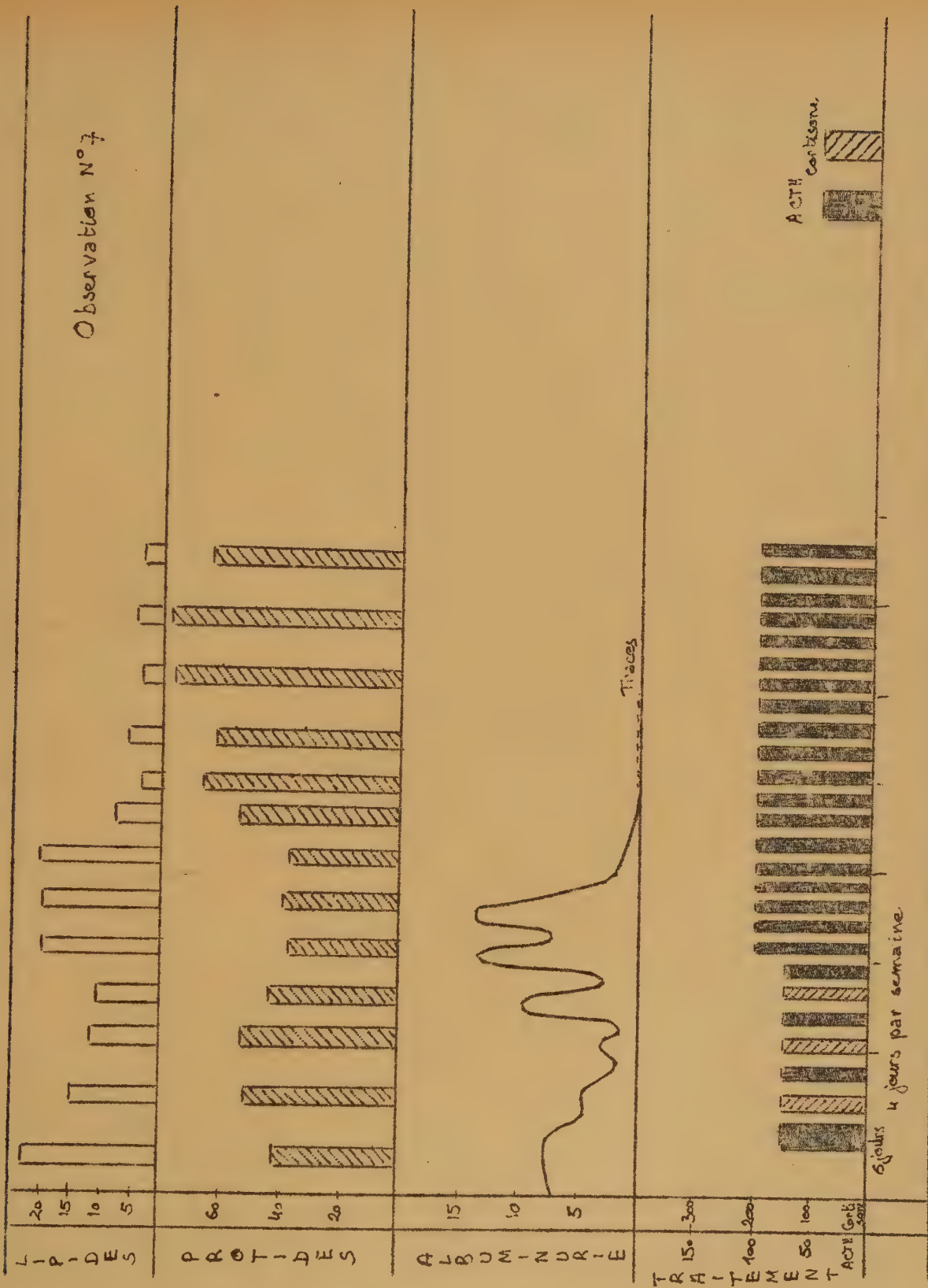
Quinze jours plus tard la rechute totale : lipides 7,24 g/°, protides 39 g/°, l'albuminurie atteint 12 g/°. C'est en Août 1954 qu'est entrepris le traitement hormonal par cures discontinues de 3 jours par semaine. D'abord en alternant une cure d'ACTH à la dose de 75 mg par jour et une cure de cortisone à la dose de 150 mg par jour. Après 4 cures d'ACTH et 3 cures de cortisone on continue le traitement par l'ACTH à la dose quotidienne de 100 mg par jour. L'enfant reçoit ainsi d'Octobre 1954 à Février 1955 19 cures d'ACTH à 100 mg par jour. Dès le début du traitement discontinu la diurèse augmente de 250 cc à 500 cc de moyenne par jour. Les oedèmes diminuent progressivement et disparaissent complètement en Novembre 1954. L'albuminurie persiste pendant les trois premiers mois du traitement à des taux peu élevés (2 à 5 g/°) ; elle diminue nettement en Novembre 1954 à 0,25 g par litre et ne subsiste plus qu'à l'état de traces indosables. Les signes biologiques sont médiocrement améliorés pendant les 3 premiers mois. Mais dès le début de Novembre 1954 en même temps que disparaît l'albuminurie, les bilans s'améliorent nettement : le 4 Novembre : lipides 8,5 g/°, cholestérol 3 g/°, protides 54 g/°, urée 0,32 g/°. Le 15 Novembre : lipides 8,75 g/°; cholestérol 2,5 g/°, protides 66 g/°, l'électrophorèse montre une légère augmentation des alpha 2 globulines, la sérum albumine reste diminuée. Le 25 Novembre les protides sont à 65 g/°, les lipides ne sont plus qu'à 4 g/°, le cholestérol à 1,64 g/°, l'électrophorèse est normale, seule persiste une très légère augmentation des alpha 2 globulines. L'amélioration se maintient les mois suivants : en Décembre 1954 : les protides sont à 4,77 g/°, les lipides à 4,75 g/°, l'électrophorèse est normale. En Janvier 1955 les signes humoraux sont les suivants : lipides 5 g/°, cholestérol 1,87 g/°, protides 78 g/°, urée 0,34 g/°. L'électrophorèse est normale. En février 1955 les lipides sont à 4,5 g/°, le cholestérol à 2,4 g/°, les protides à 63 g/°. Depuis le 15 février l'enfant ne reçoit plus aucun traitement. Le 3 Mars 1955 : cholestérol 2,02 g/°, protides 72 g/°.

Le 15 Mars l'état clinique et biologique se maintient tout à fait normal.

En résumé :

Il s'agit d'un syndrome néphrotique chez un enfant de 4 ans 1/2 évoluant depuis plus de deux ans et traité de nombreuses fois par l'ACTH et la cortisone (à 12 reprises). La rémission la plus longue n'avait pas dépassé 8 semaines. L'enfant est soumis au traitement hormonal prolongé par cures discontinues pendant 7 mois et reçoit 29 cures de 3 jours, 26 cures d'ACTH et 3 cures de cortisone). La rémission ne survient qu'au 4^{ème} mois. Un mois après qu'eurent été substitué aux cures alternées d'ACTH : 75 mg par jour pendant 3 jours, des cures uniques d'ACTH : 100 mg par jour 3 jours par semaine. Sous traitement la rémission se prolonge 4 mois. Tout traitement est maintenant arrêté depuis 6 semaines. Aucune rechute ne s'est produite.

Observation N° 7



Juillet 54 | Août | Septembre | Octobre | Novembre | Décembre | Janvier | Février | Mars | Avril |

Au mois de Juin 1954 après une pneumopathie aiguë, apparaissent un oedème, une ascite et une albuminurie (24 g par litre). L'enfant est hospitalisé le 27 Juin 1954.

L'oedème est alors généralisé, l'abdomen distendu par une volumineuse ascite : l'urée sanguine est à 0,25 g/°, les lipides à 15 g/°, le cholestérol à 3,40 g/°, les protides à 47 g/°. On commence aussitôt le traitement humoral prolongé par l'ACTH en cures discontinues, en même temps qu'est administrée la terramycine (0,50 g par jour). Une première cure d'attaque d'ACTH de 10 jours à la dose quotidienne de 75 mg est suivie d'une disparition des oedèmes, d'une augmentation de la diurèse à 750 cc par jour, l'albuminurie est à 3 g/°. Cependant les perturbations humorales persistent : cholestérol 3,70 g/°, lipides 12,50 g/°, protides 46 g/°. Il reçoit ensuite 4 cures d'ACTH de 4 jours par semaine à la dose de 75 mg par jour. L'amélioration reste cependant incomplète, l'albuminurie persiste aux environs de 5 g/°. Deux cures d'ACTH à la dose quotidienne de 125 mg font augmenter la diurèse et baisser l'albuminurie à 1 g par litre, l'urée sanguine à 0,25 g/°, lipides 9 g/°, cholestérol 2,83 g/°, protides 56 g/°. Quinze jours après on diminue la dose d'ACTH à 100 mg par jour et l'enfant reçoit 3 cures de 4 jours par semaine. La rémission est obtenue au début de Septembre. Les dosages du 20/9/54 montrent : cholestérol 2,90 g/°, lipides 5,5 g/°, protides 68 g/°, l'albuminurie variant entre 0 et 1 g par litre. En 3 mois d'hospitalisation l'enfant a donc reçu successivement

1 cure d'ACTH de 9 jours :	75 mg par jour
5 cures " 4 " :	75 mg "
2 cures " 4 " :	125 " "
6 cures " 3 " :	100 " "

le traitement par l'ACTH est poursuivi à domicile : 100 mg, 3 jours par semaine. Trois semaines après, l'enfant n'a ni albuminurie, ni oedème. On réduit la durée des cures d'ACTH à 2 jours par semaine (100 mg par jour). Un mois plus tard, peu après une infection du rhinopharynx on constate une rechute des signes biologiques : albuminurie 7,50 g/°, cholestérol 3,57 g/°, lipides 13,75 g/°, protides 46 g/°. L'électrophorèse est très perturbée : il y a une disparition complète des gamma globulines, une augmentation massive des alpha 2 globulines. Cependant, les oedèmes sont très peu marqués. Aussitôt on reprend le traitement par une cure d'attaque d'ACTH de 11 jours à 100 mg par jour, poursuivi de cures de 4 jours par semaine, à la dose quotidienne de 100 mg. La rémission est obtenue en 15 jours. Le traitement est poursuivi à domicile dans les mêmes conditions. Un mois après sa sortie l'enfant a bon état général, l'albuminurie est de 0,50 g par litre. Le dernier bilan du 3 mars 1955 est le suivant : cholestérol 1,45 g/°, protides 67 g/°, l'électrophorèse est normale.

En résumé :

Syndrome néphrotique chez un enfant de 18 mois ayant débuté en Juin 1954. Le malade fut soumis d'emblée au traitement prolongé. Pendant 2 mois celui-ci est fait de cures d'ACTH de 4 jours à raison de 75 mg par jour. La rémission n'est obtenue qu'au bout de 3 mois après avoir augmenté les doses quotidiennes d'ACTH à 125 mg. Au 5ème mois du traitement un mois après avoir diminué la durée des cures à 2 jours par semaine, survient une rechute qui est rapidement stoppée par la reprise d'un traitement hormonal plus intense : celui-ci comporte une cure d'attaque de 11 jours suivie de cures de 4 jours par semaine de 100 mg par jour. La rémission est en effet obtenue 15 jours après. Elle persiste depuis 4 mois. Le malade est actuellement en traitement. Au total l'enfant a été pendant 10 mois et a reçu 39 cures hormonales d'ACTH.

Observation N° 8

20
15
10
5
LIPIDES

6
4
2
PROTIDES

15
10
5
ALBUMINURIE

300
150
100
50
ACTH

10j. 4j. par semaine. 3j. /sem. 2j. par sem.

Recherche

Juillet Août Septembre Octobre Novembre Décembre Janvier Février Mars Avril

54 55

Twilled 54

Twilled 54

OBSERVATION 9 - CH... Guy

âgé de 15 ans 1/2

En Août 1954, 8 jours après une angine apparaissent de l'oedème palpébral et malléolaire, et une albuminurie. Peu après le 30/9/54 l'oedème est généralisé, l'albuminurie à 16 g par litre, la tension artérielle à 13-8, la diurèse à 700 cc pour 24 heures. Le bilan humoral est le suivant : urée sanguine 0,20 g^o/_o, lipides 13 g^o/_o, cholestérol 3,48 g^o/_o, protides 50 g^o/_o, l'hématurie de 8.100 hématies/minute, l'électrophorèse montre une baisse de l'albumine, des gamma globulines et une augmentation des alpha 2 globulines.

Le 1er Novembre on commence le traitement hormonal prolongé par l'ACTH en cures discontinues : une première cure de 8 jours à 150 mg par jour, puis une cure de 4 jours par semaine (150 mg par jour). Au traitement est associé un régime déchloruré et une prescription d'auréomycine (1 g par jour).

Dès la fin de la cure d'attaque de 8 jours on constate l'augmentation de la diurèse à 2 litres par jour, une diminution puis une disparition de l'albuminurie, la lipidémie est alors à 7,75 g^o/_o la protidémie à 62 g^o/_o.

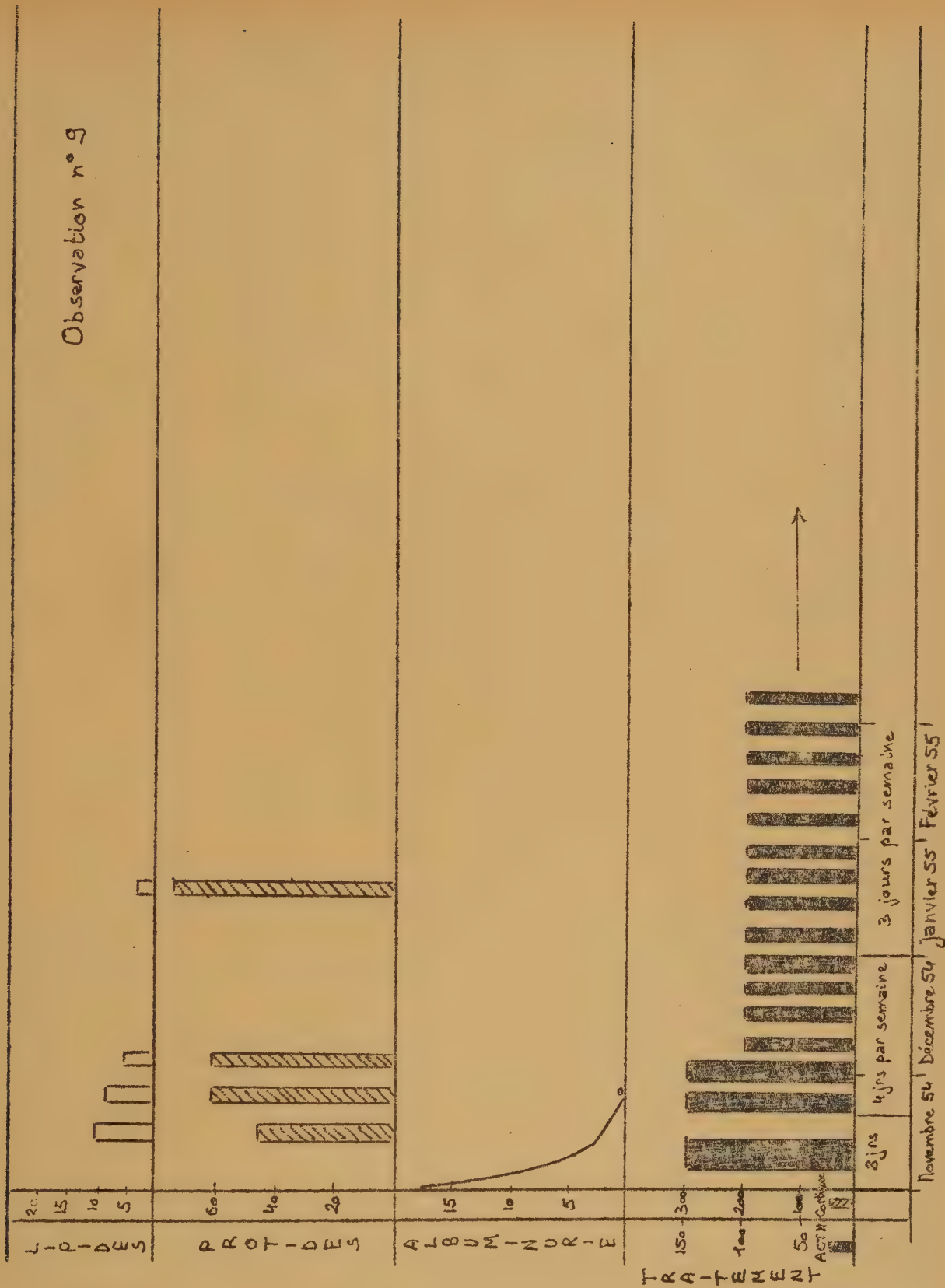
Le traitement est poursuivi à domicile par cures d'ACTH de 4 jours par semaine à 100 mg par jour, pendant 4 semaines puis par cures de 3 jours par semaine à 100 mg par jour.

Le 13 Janvier 1955 l'urée sanguine est à 0,25 g^o/_o lipidémie à 4 g^o/_o, cholestérolémie 2,02 g^o/_o, protidémie 75 g^o/_o. L'électrophorèse est très améliorée, l'hématurie de 550 hématies/minute. En mars 1955 on retrouverait seulement des traces indoséables d'albumine dans les urines. Le 15 Avril l'état clinique et humoral est tout à fait normal.

En résumé :

Syndrome néphrotique chez un garçon de 15 ans évoluant depuis 2 ans 1/2. Le traitement hormonal prolongé amène une rémission totale à la 3ème semaine. Actuellement le malade, toujours sous traitement, a été traité 6 mois, a reçu 21 cures d'ACTH (100 mg par jour) et est en excellent état depuis 4 mois.

Observation n° 9



OBSERVATION 10 - D... Patrick Né le 25/8/51

C'est à l'âge de 3 ans et 4 mois, au mois de Décembre 1954 qu'apparaissent un oedème prédominant à la face, une oligurie, une albuminurie à 17 g par litre. L'enfant est hospitalisé le 6 Décembre 1954. Les oedèmes sont généralisés la tension artérielle est à 13-8, la diurèse est de 250 cc par jour, l'albuminurie à 4 g^o/°°.

Les examens du 11/12/54 sont les suivants : urée sanguine à 0,18 g^c/°°, lipides à 14,25 g^o/°°, cholestérol à 3,57 g^o/°°, protides à 46 g^o/°°, l'électrophorèse montre une diminution importante de la sérum albumine, une augmentation massive des alpha 2 globulines et une diminution nette des gamma globulines.

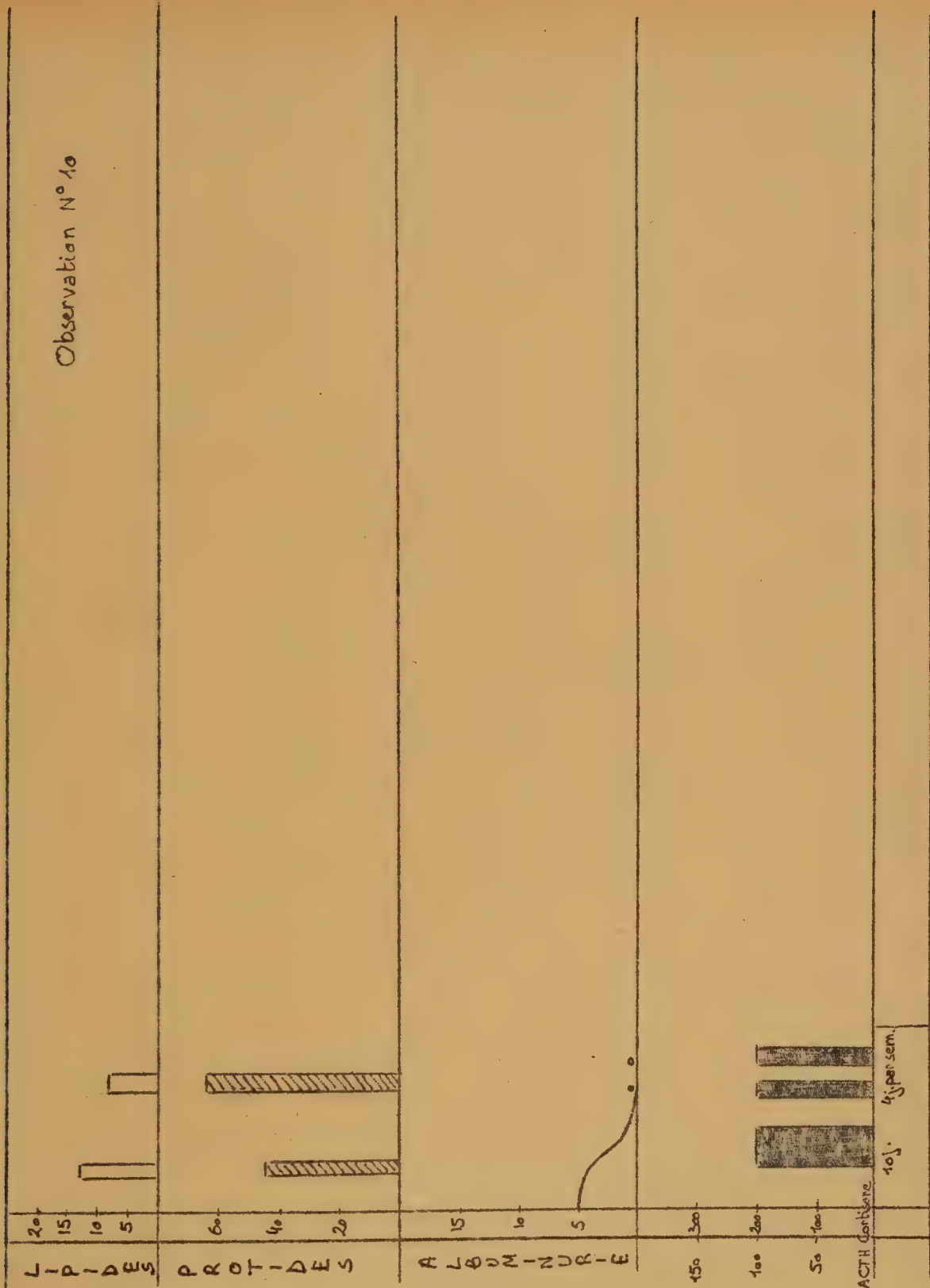
Du 15/12/54 au 25/12/54 le malade reçoit une première cure d'attaque d'ACTH de 10 jours à la dose de 100 mg par jour, puis 2 cures discontinues de 4 jours par semaine à la même dose. Dès la fin de la première cure on note la disparition des oedèmes et de l'ascite. Il n'y a plus d'albuminurie, le 27/12/54 la lipidémie est de 8 g^o/°°, la cholestérolémie de 2,88 g^o/°°, la protidémie est de 63 g^o/°°, l'urée sanguine de 0,33 g^c/°°. L'électrophorèse est améliorée mais les alpha 2 globulines sont encore augmentées et les gamma globulines diminuées.

Dès la deuxième cure d'ACTH l'enfant ne reçoit plus d'antibiotiques. L'enfant sort le 10 janvier 1955 en excellent état. Les hormones sont prescrites à domicile : cure de 4 jours d'ACTH 100 mg par jour.

En résumé :

Syndrome néphrotique chez un enfant de 4 ans, ayant rapidement réagi au traitement hormonal par une rémission totale qui se prolonge depuis 14 semaines. Traité depuis 16 semaines.

Observation N° 10



10j. 4ipr sem.

Décembre 54 Janvier 55

B I B L I O G R A P H I E

DEBRE R ; MOZZICONACCI P. ATTAL C. :

Le traitement hormonal de la néphrose lipéidique -
Annales de Médecine - Tome 55 N° 3 - 1954

LANGE K. and

WENK E.J.

Investigations into the site of complement loss in
experimental glomerulonephritis.

Am. J.M. Sc. 228 : 454, 1954.

LANGE K : in nephrotic syndrome. The National Nephrosis
Foundation Inc. New-York 1951

LANGE K. SLOBODY I. and STRANG R.

Treatment of nephrotic syndrome with interrupted
ACTH or oral cortisone therapy.

Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 82 : 315, 1953

LANGE K. SLOBODY I. & STRANG R.

Prolonged intermittent ACTH and cortisone therapy
in the nephrotic syndrome ; immunologic basis and
results. Pediatrics, Vol. 15 , N° 2 February
1955.

Vu : Le Président de Thèse
Professeur DEBRE

Vu : Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris
L. BINET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

